Aus der Klinik für Pferdekrankheiten der
Freien Universität Berlin
Direktor: Prof. Dr. E. Becker

SERUMEISENUNTERSUCHUNGEN UND BESTIMMUNG DER EISENBINDUNGSKAPAZITÄT BEI GESUNDEN PFERDEN

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Veterinärmedizin
an der
Freien Universität Berlin

Vorgelegt von
R u t h N e u s c h u l z geb. Pleiß
Tierärztin aus Tribsees
Berlin 1965
Journal Nr. 512

Aus der Klinik für Pferdekrankheiten der
Freien Universität Berlin
Direktor: Prof. Dr. E. Becker

SERUMEISENUNTERSUCHUNGEN UND BESTIMMUNG DER EISENBINDUNGSKAPAZITÄT BEI GESUNDEN PFERDEN

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Veterinärmedizin
an der
Freien Universität Berlin

Vorgelegt von
R u t h N e u s c h u l z geb. Pleiß
Tierärztin aus Tribsees
Berlin 1965
Journal Nr. 512

Gedruckt mit Genehmigung der Veterinärmedizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin.

Dekan: Prof. Dr. J. Boch

Referent: Prof. Dr. E. Becker

Korreferent: Prof. Dr. Dr. Dr. G. Schützler

UNIVERSITEITSBIB... - LEIDEN -

Tag der mündlichen Prüfung: 23. VII. 1965

INHALTSÜBERSICHT

	Seite
A. Einleitung	1
B. Literatur	
I. Bedeutung der Eiseneiweißverbindungen für den Organismus	2
1. Funktionseisen	
a. Hämoglobin	3
b. Myoglobin	6
c. Hämenzyme	7
2. Depoteisen	
a. Ferritin	8
b. Hämosiderin	14
3. Transporteisen	16
II. Die Bedeutung des Serumeisenspiegels und der Eisenbindungskapazität für die Klinik	
1. Der Eisenmangelzustand	22
2. Der Eisenstoffwechsel beim Infekt	25
3. Der Eisenstoffwechsel bei hämolytischen Anämien	29
4. Die Hämochromatose	31
C. Eigene Untersuchungen	
I. Material und Methodik	33
1. Serumeisenbestimmung	35
2. Bestimmung der Eisenbindungskapazität	
a. Die Methode Klein	40
b. Die Methode Laurell	42
II. Ergebnisse	43
D. Besprechung der Ergebnisse	52
E. Zusammenfassung	58
F. Literaturverzeichnis	60

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546516_0039

A. E I N L E I T U N G

Das Eisen ist als Baustein einer Reihe lebensnotwendiger Verbindungen fur den Organismus unentbehrlich. Als Bestandteil des Hämoglobins wurde es bereits 1746 von Mengheni entdeckt. Gewebseisen wurde 1847 von Virchow nachgewiesen. Den Eisengehalt des Serums erkannte man erst verhältnismässig spät. Abderhalden beschrieb 1898 eine "Nicht-Hämoglobineisenfraktion" im Blut; er stellte fest, dass der Gesamteisengehalt des Blutes verschiedener Tierarten grösser war als der aus dem Hämoglobingehalt errechnete. Diese Eisenmengen, die, wie man später erkannte, im Serum enthalten sind, waren aber so gering, dass sie damals mangels geeigneter Untersuchungsmethoden dem direkten Nachweis entgingen. Abderhalden teilte daher auch noch 1923 mit, dass das Serum praktisch kein Eisen enthalte.

Erst in den darauffolgenden Jahren wurde von verschiedenen Autoren (Fontes und Thivolle, 1925; Barkan, 1927; Thoenes und Aschaffenburg, 1934; Heilmeyer und Plötner, 1937) die ersten Angaben über den Eisengehalt des Serums gemacht. Durch Ausarbeitung exakter Untersuchungsmethoden (Heilmeyer und Plötner, 1937) und später auch durch die Anwendung von radioaktivem Eisen konnten nun, besonders in der Humanmedizin, grosse Fortschritte auf dem Gebiet der Eisenstoffwechselforschung erzielt werden.

In der veterinärmedizinischen Literatur sind bisher noch verhältnismässig wenig Angaben über Eisenstoffwechsel und Eisenbestimmungen zu finden.
Uber Serumeisenbestimmungen beim Pferd berichten Fontes und Thivolle (1925), Heilmeyer, Keiderling und Stüwe (1941), Schmidt und Mitarbeiter (1954), Schützler und Wiedner (1956), Piprek (1956), Nover (1957), Obara, Yamamoto und Nakajima (1957), Kolb (1959), Planas und de Castro (1960), Obara und Nakajima (1961), Florio und

Papelard (1962), Ullbrich, Gürtler und Kolb (1963) und Planas (1963). Die Eisenbindungskapazität des Serums haben bisher bei Pferden Obara, Yamamoto und Nakajima (1957), Kolb (1959), Planas und de Castro (1960), Obara und Nakajima (1961), Ullbrich, Gürtler und Kolb (1963) und Planas (1963) untersucht.

Die vorliegende Arbeit entstand aus dem Bedürfnis mit den hier durchgeführten Untersuchungen Grundlagen zur Klärung der verschiedenen Anämieformen des Pferdes zu schaffen.

B. L I T E R A T U R

I. Die Bedeutung der Eisen-Eiweißverbindungen für den Organismus.

Das Eisen hat im Organismus verschiedene wichtige Aufgaben zu erfüllen und ist daher in Spuren in allen Körperzellen vorhanden. Es dient als zentrale Substanz des Hämoglobins und Myoglobins als Sauerstoffüberträger und gewährleistet durch seine Anwesenheit in Enzym- und Fermentsystemen die innere Atmung der Zellen. Als Depoteisen stellt es eine Eisenreserve dar, die eventuelle Eisenverluste in kurzer Zeit auszugleichen imstande ist. Das Transferrin, Siderophilin oder metallbindende Globulin befördert das Eisen vom Ort der Aufnahme auf dem Blutwege direkt oder unter Zwischenschaltung einer vom aktuellen Bedarf in der Peripherie abhängigen Deponierung, vor allem in der Leber, zu den Verbrauchsstätten. Nach diesen funktionellen Gesichtspunkten kann man das im Organismus vorhandene Eisen in folgende Gruppen aufteilen:

1. Funktionseisen (Hämoglobineisen, Myoglobineisen, Fermenteisen)
2. Depoteisen (Ferritin, Hämosiderin)
3. Transporteisen (transferringebundenes Eisen) (Lange, 1958).

"Überall im Organismus, wo Eisen sich vorfindet, ist dieses Element an Eiweißstoffe gebunden. Freies Eisen kommt im Organismus nicht vor" (Wuhrmann und Jasinski, 1955). Die Eiweißträger sind wahrscheinlich spezifisch und spielen für den normalen Ablauf des Eisenstoffwechsels eine große Rolle. Wuhrmann und Jasinski (1955) teilen daher die Eiweißkomponenten nach den gleichen funktionellen Gesichtspunkten wie oben für das Eisen beschrieben ein, und zwar in: Funktionsproteide, Depotproteide und Transportproteide. Die Funktionsproteide umfassen alle Hämverbindungen, wie Hämoglobin, Myoglobin und Hämenzyme. Depot- und Transportproteide sind hämfreie Verbindungen, bei denen das Eisen als komplexes Ferrihydroxyphosphat angelagert wird (Wuhrmann und Jasinski, 1955).

Die Gesamteisenmenge im menschlichen erwachsenen Organismus beträgt nach Laurell (1947) 4,3 g, nach Pollycove (1957) 3 bis 5 g, nach Wöhler (1959) etwa 5 g. Hiervon entfallen nach Wöhler (1959) auf das Hämoglobineisen 3,25 g, auf das Myoglobineisen 0,6 g, auf die Zellhämine 1 g und auf das Depoteisen Ferritin und Hämosiderin 1 bis 1,5 g. Das an Transferrin gebundene Eisen (Transporteisen) beträgt nur 3 bis 4 mg.

Der Gesamteisengehalt im Organismus der Tiere soll nach den älteren Angaben von Mangold (1931) bei den landwirtschaftlichen Nutztieren 4 bis 5 g pro 100 kg Lebendgewicht betragen. Auch Obara und Nakajima (1960) fanden bei einem 400 kg schweren Pferd eine Gesamteisenmenge von 17 bis 18 g, eine Menge, die also in etwa den Angaben von Mangold entspricht.

1. Funktionseisen

a. Das Hämoglobin

Das Hämoglobin ist ein Chromoproteid, das aus 4 Molekülen Häm (Ferroprotoporphyrin) und 1 Molekül Globin

besteht (Pollycove, 1957). Das Globin macht etwa 96 % des Hämoglobinmoleküls aus, während nur 4 % (3,66 % Porphyrin, 0,34 % Eisen) auf die Farbstoffgruppe entfallen (Heilmeyer, 1951). Der Aufbau des Globinanteils ist tierartlich verschieden; sogar innerhalb einer Tierart können mehrere Hämoglobinarten nachgewiesen werden (Kolb, 1962). Beim Menschen hat man bisher 9 verschiedene Hämoglobintypen gefunden (Allison, 1958). Auch das Molekulargewicht des Hämoglobins zeigt geringe tierartliche Unterschiede. Es beträgt beim Schwein und bei der Katze 65000, beim Hund 66000, beim Kaninchen 69000 (Kolb, 1962) und beim Menschen 68000 (Pollycove, 1957). Im Gegensatz zum Globin soll die prosthetische Gruppe des Hämoglobins, das Häm, bei allen Wirbeltieren gleich sein (Fallot, 1957).

Das Häm enthält Eisen in zweiwertiger Form und ist in der Lage, Sauerstoff reversibel zu binden. Das Eisen bleibt dabei immer zweiwertig. Es bevorzugt in Komplexverbindungen in der Regel den Zustand mit 6 Koordinaten (Fallot, 1957). Mit 4 Valenzen ist es an die 4 Stickstoffatome des Porphyrins gebunden, 1 Valenz bindet über eine Histidinbrücke das Globin (Kolb, 1962), und die noch verbleibende sechste Valenz bindet Sauerstoff reversibel.

Schematischer Aufbau des Hämoglobins nach Kolb (1962):

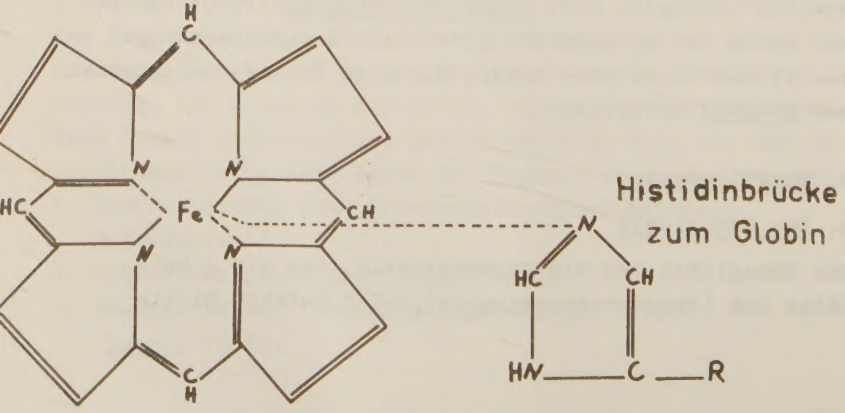


Abb. 1

Das Hämoglobin hat die Aufgabe, den Sauerstoff von der Lunge zu den Geweben zu transportieren. In der Lunge liegt fast das gesamte Hämoglobin (96 bis 98 %) als Oxyhämoglobin vor. Das Oxyhämoglobin gibt im Gewebe den Sauerstoff ab und geht in Hämoglobin über. Im allgemeinen werden aber nur 30 % des Oxyhämoglobins reduziert, so daß auch im venösen Blut noch eine Sauerstoffsättigung von über 60 % vorhanden ist (Kolb, 1962).

Die Synthese des Hämoglobins erfolgt in den Erythroblasten des Knochenmarks. Das Häm entsteht durch Zusammenschluß von 4 Pyrrolkernen, die durch 4 Methinbrücken (C-CH=) unter Ringschluß miteinander vereinigt sind. In das daraus durch Substitution gebildete Protoporphyrin wird das zweiwertige Eisen eingebaut; es entsteht der Farbstoff Häm und durch Verankerung mit dem Globinanteil das eigentliche Hämoglobin (Maier, 1950).

Der Hämoglobinabbau

Die Erythrozyten haben eine begrenzte Lebensdauer (50 bis 120 Tage bei Säugetieren, 30 bis 40 Tage beim Geflügel - Kolb, 1962 -) und werden nach Überalterung im reticoloendothelialen System, vor allem in der Milz, im Knochenmark und in der Leber abgebaut. Der Hämoglobinabbau erfolgt über mehrere Stufen: "Durch die Oxydation der α-Methinbrücke zwischen den Ringen A und B zu einer Ketogruppe bildet sich aus dem Hämoglobin das Verdohämochromogen, bei welchem das C-Atom zwischen den genannten Ringen bereits fehlt. Nach hydrolytischer Öffnung des Ringes entsteht ein noch eisenhaltiges und an Globin gebundenes Biliverdin, welches durch Abgabe von Eisen und des Eiweißanteiles in den ersten Gallenfarbstoff, das Biliverdin, übergeht. Unter Reduktion wird hieraus das Bilirubin gebildet" (Gürtler, 1962).

Im Gegensatz zum Eisen und dem Eiweißanteil sind die beim Hämoglobinabbau anfallenden Gallenfarbstoffe (Bilirubin und seine Derivate) für den Körper völlig wertlos und

werden ausgeschieden. Die beim Abbau des Globins entstehenden Spaltprodukte werden teilweise in Form von Aminosäuren, teilweise aber auch als höhermolekulare Teilchen vom Körper retiniert und zu neuer Synthese verwandt (Duesberg und Mohring, 1959). Das beim Hämoglobinabbau freigewordene Eisen wird bei erwachsenen Tieren größtenteils wieder zur Synthese des Blutfarbstoffs im Knochenmark herangezogen. Der Serumeisenumsatz ist dabei beträchtlich hoch; im Laufe eines Tages wird das Serumeisen etwa 6 bis 8 mal erneuert (Ketz, 1962). Das vorübergehend überflüssige Eisen wird in den Eisendepots als Ferritin bzw. Hämosiderin abgelagert, um bei Bedarf wieder mobilisiert zu werden (Laurell, 1959).

b. Das Myoglobin

Das Myoglobin ist ebenfalls ein Chromoproteid, das als prosthetische Gruppe das Häm und somit zweiwertiges Eisen enthält. Das Häm des Myoglobins ist mit dem des Hämoglobins identisch. Im Myoglobin ist aber nur eine prosthetische Gruppe enthalten, während das Hämoglobin 4 Hämanteile aufweist. Das Molekulargewicht ist somit auch viermal geringer als das des Hämoglobins. Es beträgt 17200. Außerdem unterscheiden sich die beiden Farbstoffe in ihrem Globinanteil; die Aminosäurezusammensetzung ist unterschiedlich (Schmidt, 1959). Das Myoglobin stellt ein Sauerstoffreservoir für die Muskulatur dar. Prozentual am höchsten ist der Myoglobinanteil in den Muskeln, die am stärksten beansprucht werden (Herz der Säuger). Das Myoglobin bindet Sauerstoff reversibel in der gleichen Weise wie beim Hämoglobin beschrieben. Das Eisenatom bleibt dabei immer zweiwertig, denn bei einer Oxydation des Häms würde Hämatin entstehen. Dieses wäre aber für den Sauerstofftransport unbrauchbar, da im Hämatin der Sauerstoff in undissoziierbarer Form gebunden wird (Schmidt, 1959). Die

Affinität des Myoglobins zum Sauerstoff ist erheblich größer als die des Hämoglobins. Durch diese Eigenschaft des Myoglobins wird die Übernahme des Sauerstoffs vom Hämoglobin ermöglicht. Die erhöhte Sauerstoffaffinität des Myoglobins wird wahrscheinlich weitgehend durch die spezifische Eiweißkomponente bestimmt (Wuhrmann und Jasinski, 1955).

Der Abbau des Myoglobins erfolgt wie beim Hämoglobin. Das freigewordene Eisen und der Globinanteil werden wieder in den Stoffwechsel mit einbezogen, während das Porphyrin über den Bilirubin-Zyklus abgebaut wird (Schmidt, 1959).

c. Die Hämenzyme

"Die intracellulären Hämenzyme enthalten nur wenige Zehntelprozent des Gesamteisens, sind aber für das Leben der Zellen unentbehrlich" (Pollycove, 1957). Zu den Hämenzymen zählen die Cytochromoxydasen, die Cytochrome, die Peroxydasen und die Katalasen. Es sind Chromoproteide, deren prosthetische Gruppe ebenfalls das Häm ist. Die Funktionen der Zellhämine sind von der Eisentätigkeit abhängig (Vanotti, 1959). Das Eisen besitzt die Fähigkeit durch Valenzwechsel Elektronen abzugeben und aufzunehmen (Hess, 1957). Das Cytochromsystem transportiert in der Atmungskette Elektronen von den Substraten der dehydrierenden Systeme zur Cytochromoxydase (Cytochrom a_3 oder Warburg'sches Atmungsferment). Am Ende der Atmungskette erfolgt durch das Warburg'sche Atmungsferment die Oxydation des Wasserstoffs zu Wasser (Pollycove, 1957). Die Peroxydase kommt hauptsächlich in pflanzlichen Geweben vor, ist aber auch bei Tieren - besonders in der Milch und in den Leukozyten - zu finden. Sie aktiviert das Wasserstoffsuperoxyd. Katalase findet sich vor allem in den Erythrozyten, in der Leber und in der Niere. Sie spaltet Wasserstoffsuperoxyd in Wasser und Sauerstoff (Vanotti, 1959).

2. Depoteisen

a. Das Ferritin

Im Jahre 1937 isolierte Laufberger mittels Kadmiumsulfat aus Pferdemilz eine Eisen-Eiweißverbindung von brauner Farbe, die er Ferritin nannte. Ferritin entsteht aus dem sog. Apoferritin, das bei Eisenspeicherung in der Zelle synthetisiert wird und enthält nach magnetischen Messungen 2o bis 24 % dreiwertiges Eisen (Michaelis, Coryell und Granick, 1943). Das Eisen kann aus dieser Verbindung durch reduktive Spaltung freigesetzt werden (Granick und Michaelis, 1943). Apoferritin bildet mit Kadmiumsulfat dieselben, allerdings farblosen, oktaaederähnlichen Kristalle wie Ferritin (Wöhler, 1959). Die Kristallformen weichen bei den einzelnen Tierarten etwas voneinander ab. Man nimmt an, daß der Apoferritinaufbau in gewisser Hinsicht artspezifisch ist (Braunsteiner, Gisinger und Pakesch, 1952).

Normalerweise wird beim Menschen etwa ein Drittel des gesamten Ferritins in der Leber gefunden, ein Drittel ist im Knochenmark enthalten, und der Rest verteilt sich auf die Milz und andere Organe (Hallgren, 1954).

Das Ferritin hat im Organismus verschiedene Aufgaben zu erfüllen. Als Speichereisen stellt es eine Eisenreserve dar, die im menschlichen und tierischen Organismus für die Hämoglobin- und Zellhäminbildung bereitliegt. Ferner wirkt es bei der Eisenresorption aus dem Magen-Darm-Trakt und bei der Eisenübertragung von der Mutter zum Kind entscheidend mit. Außerdem soll es als vasodepressorische und die Bildung von Adiuretin bewirkende Substanz für bestimmte Krankheitszustände von Wichtigkeit sein (Wöhler, 1959).

Die Eisenresorption

Der Organismus muß seinen Eisenbedarf ausschließlich durch die Resorption regeln. Die Eisenausscheidung ist unter normalen Bedingungen konstant. Sie beträgt beim Menschen im Harn etwa 0,5 mg pro Tag. Weitere 0,5 bis 0,7 mg gehen pro Tag durch die Galle sowie durch Zellabschilferungen von Haut und Schleinhaut verloren (Pollycove, 1957). Der Umfang der Resorption ist von der Eisensättigung des Organismus abhängig. Sind die Eisendepots gefüllt, ist die Resorption minimal, besteht aber Eisenbedarf, wird viel Eisen resorbiert (z.B. nach Blutverlusten, während des Wachstums und während der Gravidität). Normalerweise ist der Eisenbedarf des menschlichen Organismus (etwa 1,2 mg pro Tag) dann gedeckt, wenn die Nahrung 10 bis 15 mg Eisen enthält (Josephs, 1953). Aus diesen Zahlen geht hervor, daß nur etwa 10 % des Nahrungseisens zur Resorption gelangen. Das Eisen, das in der Nahrung als Ferrihydroxyd oder als fest gebundenes Ferrichelat vorliegt (Pollycove, 1957), kann aber nur in Ferroform resorbiert werden. Das Eisen wird vorwiegend durch die Salzsäure des Magens aus der Nahrung herausgelöst. Je größer die Azidität des Magensaftes ist, um so besser wird das Eisen freigesetzt (Heilmeyer und Heilmeyer, 1959). Die Reduktion zu Ferroionen erfolgt durch andere Nahrungsbestandteile, wie Vitamin C, Sulfhydrilverbindungen (Cystein und Glutathion) und Reduktone (Pollycove, 1957). Die Resorption der zweiwertigen Eisenionen erfolgt vorwiegend in den Mucosazellen des Duodenums. Dort bildet sich bei Eisenangebot Apoferritin, das Eisen unter Bildung von Ferritin in dreiwertiger Form anlagert. Nach Granick (1946) werden die Schleimhautzellen nach Resorption von Ferroeisen zur Bildung von Apoferritin angeregt; Braunsteiner, Gisinger und Pakesch (1952) nehmen dagegen an, daß Apoferritin aus überschüssigem Transferrin aufgebaut wird.

Über den Regulationsmechanismus der Eisenresorption sind verschiedene Theorien entwickelt worden. Die zuletzt genannten Autoren vermuten, daß solange Eisen resorbiert wird, wie Transferrin im Überschuß vorhanden ist. Erst wenn sich Transferrin und Apoferritin wieder die Waage halten, wird die Resorption eingestellt. Nach Hahn und Mitarbeitern (1943) sowie Granick (1946) kann es zu keiner weiteren Resorption kommen, wenn sich die Mucosazelle mit Ferritin gefüllt hat. Erst wenn kein weiteres Eisen mehr angeboten wird, kommt es bei Bedarf zur langsamen Abgabe an den Organismus. Dieser Mechanismus, der den Körper vor einer Eisenüberschwemmung schützen soll, ist als "mucosal block" bezeichnet worden.

Granick (1946) stützt seine Theorie auf folgenden Versuch: Er zählte bei Meerschweinchen die Ferritinkristalle in der Mucosa des Magens, des Dünndarms und des Dickdarms nach oraler Eisenzufuhr aus und stellte fest, daß die Anzahl der Ferritinkristalle nach 7 Stunden ihr Maximum erreichte und bei 10 Tage andauernder oraler Eisenzufuhr nicht abnahm. Nach Absetzen der Eisengaben ging die Ferritinkristallzahl allmählich zurück. Bei Kontrolltieren, die kein Eisen oral erhalten hatten, konnte er in der Mucosa keine oder nur wenige Ferritinkristalle nachweisen. Er nahm daher an, daß bei geringem Eisenangebot die Ferroionen die Mucosazelle passieren und an das Transferrin gebunden werden, bei großem Angebot dagegen nach einer gewissen Zeit eine Resorptionssperre (mucosal block) eintritt.

Wie Heilmeyer, Keiderling und Wöhler (1957) berichten, fand diese Theorie Granicks lange Zeit fast in der ganzen Welt Anklang. Nur Hemmeler (1950) äußerte Bedenken. Er berichtet, daß der Eisengehalt der Magen-Darm-Schleimhaut von der Stärke der Resorption und nicht vom Eisenbestand d.h. vom Bedarf des übrigen Organismus abhängig

ist. Der Ferritingehalt der Mucosa kann also die Resorption nicht regulieren. Auch die Höhe des Bluteisens bzw. des Eisengefälles von der Darmschleimhaut zum Blut kann nach Hemmeler für die Regulation der Eisenresorption nicht entscheidend sein, da Serumeisenbelastungskurven trotz gleicher Ausgangswerte sehr verschieden steil und hoch verlaufen können. Hemmeler vermutet, daß die Stärke der Resorption vom Apoferritingehalt der Darmschleimhaut abhängig ist, denn je schneller die Weitergabe des Eisens an das Transferrin erfolgt, desto mehr Apoferritin wird wieder frei.

Wöhler und Mitarbeiter (1957) sowie Heilmeyer, Keiderling und Wöhler (1957) konnten bestätigen, daß physiologischerweise eine Vermehrung des Ferritins in der Mucosazelle gleichbedeutend mit einer vermehrten Eisenaufnahme des Organismus ist. In einem Dauerversuch von 28 Tagen konnten erstere bei täglicher oraler Eisengabe von 15 mg Ferroionen, zur Zeit der höchsten Ferritinwerte im Magen, Duodenum und Dünndarm eine Eisenzunahme in der Leber als Zeichen einer stattgefundenen Resorption nachweisen. Vom 14. Tage an konnte in den Organen keine Eisenzunahme mehr festgestellt werden. Der Organismus war abgesättigt, die Resorption wurde vermindert, und die Ferritinwerte im Magen, Duodenum und Dünndarm sanken wieder ab.

Auch bei Resorptionsversuchen mit radioaktivem Eisen fanden Heilmeyer, Keiderling und Wöhler (1957) die eben beschriebenen Beobachtungen bestätigt. Sie konnten nachweisen, daß bei hoher Ferritinkonzentration im Duodenum und Dünndarm viel Eisen resorbiert wird. Nach 28 Tagen, wenn der Organismus mit Eisen gesättigt ist, nimmt die Resorption des Fe^{59} stark ab, und die Ferritinkonzentration in Magen, Duodenum und Dünndarm vermindert sich.

Die Ferritinanreicherung in der Dünndarmschleimhaut oder ein sog. "mucosal block" kann also nicht die Ursache für eine verminderte Eisenresorption sein. Für die Regulierung der Eisenresorption müssen andere Mechanismen, die noch nicht bekannt sind, maßgeblich sein. Hemmeler (1950) vermutet daher, daß es ein Eisenstoffwechselzentrum gibt, das auch in die Resorptionsvorgänge regulierend eingreift.

Wöhler (1959) berichtet, daß in der Dünndarmschleimhaut neben Ferritin auch Hämosiderin vorkommt. Es wird in der lamina propria bzw. dem Interstitium der Zotten abgelagert und nimmt deutlich bei gesteigertem Eisenangebot zu. Es wird daher angenommen, daß zwischen der Funktion des Ferritins in den Mucosazellen und der Eisenspeicherung im Interstitium bzw. der lamina propria eine Funktionseinheit besteht.

Schema der Eisenresorption nach Wöhler (1959):

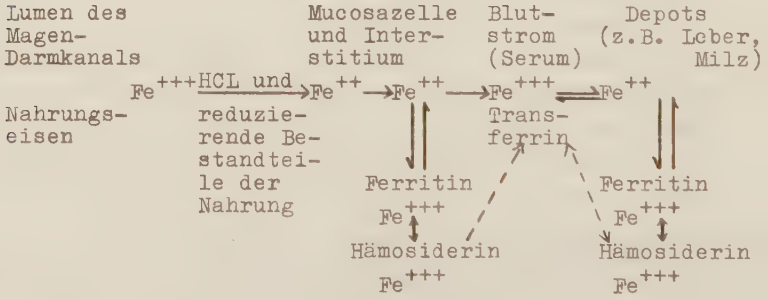


Abb. 2

Die Wahrscheinlichkeit, daß auch bei Tieren die Eisenresorption in der Hauptsache im Duodenum stattfindet, ist gegeben. Kolb, Gürtler und Schimmel (1961) untersuchten bei Rindern, Kälbern und Schweinen den Eisengehalt verschiedener Magen-Darm-Abschnitte und fanden,

daß auch bei diesen Tieren der Eisengehalt des Duodenums am höchsten war. Zu gleichen Ergebnissen kamen Schimmel und Kolb (1962) bei entsprechenden Untersuchungen an Schafen.

Bedeutung des Ferritins bei der Eisenübertragung von der Mutter zum Kind

Nach Wöhler (1959) spielt das Ferritin bei der Eisenübertragung von der Mutter zum Kind eine ähnliche Rolle wie bei der Eisenresorption aus dem Magen-Darm-Trakt.

Durch Ferritinbildung in der Placenta wird dem mütterlichen Plasma Eisen entzogen. Über den fetalen Blutstrom gelangt dann das in der Placenta als Ferritin und Hämosiderin deponierte Eisen zu den Eisendepots des Feten. Der Ferritin- und Hämosiderineisengehalt der Placenta ist weitgehend von der Menge des im mütterlichen Blutstrom zirkulierenden Serumeisens abhängig. Bei Eisenmangelzuständen der Mutter kann es infolge verminderten Eisenangebotes zu einer Erniedrigung der Ferritin- und Organeisenfraktionen kommen. Wöhler (1959) berichtet aber, daß die Serumeisenmittelwerte der Neugeborenen, deren Mütter sehr niedrige Serumeisenwerte aufwiesen, nicht wesentlich unter den Mittelwerten der Normalfälle lagen. Er nimmt an, daß durch die Ferritinbildung in der Placenta dem mütterlichen Plasma soviel Eisen entzogen wird, wie der fetale Organismus benötigt. Dem Ferritin kommt demnach eine Art Schutzfunktion für die Sicherstellung der Eisenversorgung des Fetus zu. Erst bei langandauernden schweren Eisenmangelzuständen der Mutter kommt es auch zu Eisenmangelsituationen beim Fetus.

Schema des intermediären Eisenstoffwechsels der Placenta nach Wöhler (1959):

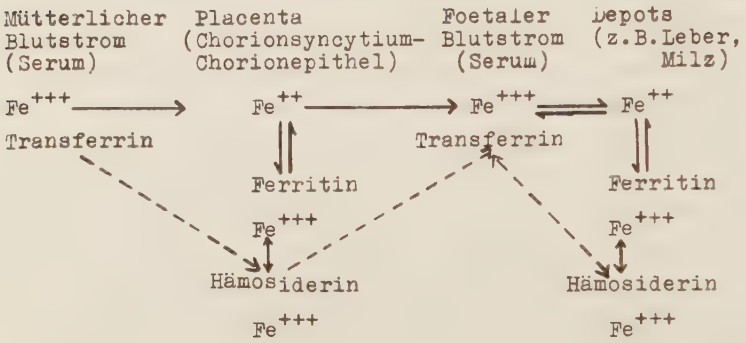


Abb. 3

b. Das Hämosiderin

Das Hämosiderin ist eine Eisen-Eiweißverbindung mit verhältnismäßig hohem Eisengehalt. Er soll nach Asher (1933) 29 bis 35 % betragen. Heilmeyer, Keiderling und Wöhler (1958) fanden einen mittleren Eisengehalt von 36,9 % bei einer Schwankungsbreite von 34,6 bis 39,4 %. Das Eisen liegt im Hämosiderin als Eisenoxydhydrat vor (Heilmeyer, Keiderling und Wöhler, 1958; Wöhler und Bielig, 1959).

Für den Eiweißanteil geben Wöhler und Bielig (1959) 17,76 % an. Sie konnten ferner aufgrund einer Bausteinanalyse feststellen, daß der Eiweißanteil des Hämosiderins qualitativ dem Apoferritin entspricht. Auch immunologisch sind diese beiden Eiweißkomponenten gleichzustellen. Wie Wöhler und Bielig (1959) berichten, trat eine Präzipitation des Eiweißanteils des Hämosiderins mit gegen Pferdeferritin antikörperhaltigem Kaninchenserum ein.

Die genannten Autoren fanden im Hämosiderin ferner 6,8 % Desoxyribose, 13,38 % Guanin und 5,15 % o-Phosphorsäure. Diese Ergebnisse weisen auf einen Nucleotidanteil hin, der, wie aus den oben angegebenen Werten hervorgeht, 25,32 % ausmacht.

Wöhler und Bielig (1959) geben für die Zusammensetzung des Hämosiderins folgende Mittelwerte an:

Tabelle I

Eiweißanteil	17,76 %
Nucleotidanteil	25,32 %
Fe-Gehalt	36,9 %
FeOOH	58,78 %
	101,86 %

Hämosiderin tritt im ungefärbten histologischen Präparat in Granula- bis Schollenform von gelbbrauner bis rostbrauner Eigenfarbe auf und ist histochemisch leicht nachweisbar. Es findet sich vor allem in den Reticuloendothelien der Milz, der Leber und des Knochenmarks (Wöhler und Bielig, 1959). Wie das Ferritin stellt es eine Eisenreserve dar, die aber vermutlich langsamer mobilisiert wird als ersteres (Pollycove, 1957).

Der Hämosideringehalt der Organe nimmt mit steigendem Alter zu (Kolb, 1963). So fanden auch Obara und Nakajima (1960) in der Milz junger Pferde reichlich Ferritineisen, während bei älteren Tieren das Hämosiderineisen dominierte.

Nach Pollycove (1957) kommt in einem Gewebe Hämosiderin vor, wenn es Ferritin in hoher Konzentration enthält. Er nimmt an, daß Hämosiderin gebildet wird, wenn die Geschwindigkeit der Eisenablagerung die der Apoferritinbildung übertrifft. Wöhler und Bielig (1959) konnten nach intravenöser Injektion von Radioeisen feststellen, daß dieses 40 Minuten später als Hämosiderin in der

Milz vorlag. Ein Aufbau zu Ferritin war nach 24 Stunden erfolgt. Daraus folgt, daß bei einem Mangel an Eiweißbausteinen in der Zelle das Eisen zunächst als Hämosiderin gespeichert wird.

Eine Verminderung des Hämosiderins in den Organen findet man bei Eisenmangelzuständen. Zu einer gehäuften Ablagerung von Hämosiderin kommt es bei hämolytischen und aplastischen Anämien, bei schwerer Bleivergiftung und vor allem bei der Hämochromatose, der sog. Eisenspeicherkrankheit (Heilmeyer und Heilmeyer, 1959).

Eine vorübergehende Speicherung von Hämosiderin im RES findet man bei Infekten, bei zerfallenden malignen Tumoren und nach schweren allergischen Zuständen sowie nach Einverleibung von Bakterientoxinen, Bakterienpyrogenen und körpereigenen Zerfallsprodukten, - also nach allen Reizen, welche eine allgemeine Entzündungsreaktion auslösen (Heilmeyer und Heilmeyer, 1959). Über den Eisenstoffwechsel beim Infekt und die Schutzfunktion des Hämosiderins wird später berichtet werden.

3. Transporteisen

Das Eisen liegt im Plasma nicht in ionaler Form vor, sondern ist locker an ein spezifisches Eiweiß, das Transferrin, gebunden. Dieses gibt das Eisen bei niedrigeren pH-Werten, teilweise schon bei einem solchen unter 7,2, ab (Heilmeyer und Heilmeyer, 1959).

Das Transferrin hat ein Molekulargewicht von ca. 90000 und gehört zu der elektrophoretischen β_1-Globulin-Gruppe (Laurell, 1959).

Die Theorie Thederings (1949), daß peroral zugeführtes Eisen im Blutserum vorwiegend an Albumine und intravenös verabreichtes vorwiegend an Globuline gebunden wird, ist von Horst und Schäfer (1953), Wuhrmann und Jasinski (1953) und Wolff, Lang und Knedel (1955)

widerlegt worden. Sie fanden übereinstimmend, daß das Eisen immer an ein Globulin der β_1-Fraktion gebunden ist.

Das Transferrin macht etwa 3 % des gesamten Serumeiweißes aus. Es kann pro Molekül zwei Atome Eisen binden und zeigt in dieser Form eine rosarote Farbe (Klein, 1957). Die Menge Eisen, die maximal vom Serum gebunden werden kann, wird als totale Eisenbindungskapazität des Serums bezeichnet. Die Eisenbindungskapazität beträgt beim Menschen etwa 300 bis 400 γ % und ist bei einem normalen Serumeisengehalt von etwa 100 γ % nur zu etwa einem Drittel abgesättigt. Die verbleibenden restlichen zwei Drittel werden als latente Eisenbindungskapazität des Serums bezeichnet (Klein, 1957; Laurell, 1959; Kolb, 1963).

Wie schon erwähnt, wurden 1925 von Fontes und Thivolle erstmals Eisenbestimmungen im Serum von Pferden durchgeführt. Sie fanden einen Eisengehalt von 200 γ %. Etwas niedrigere Werte fand Barkan (1927) in Rinder-, Hunde- und Kaninchenserum. Heilmeyer und Plötner untersuchten 1937, nach Ausarbeitung einer exakten Untersuchungsmethode, den Serumeisengehalt beim Menschen und kamen zu folgenden Ergebnissen: Männer 126 $\pm$ 21 γ % und Frauen 89 $\pm$ 18,4 γ %. Diese Werte stimmen gut überein mit den Angaben anderer Autoren: Vahlquist (1959) 100 γ %; Lange (1958) 105 $\pm$ 25,6 γ %; Pollycove (1957) 120 γ % bei Männern, 108 γ % bei Frauen; Davies, Levin und Oberholzer (1952) 126 γ % bei Männern und 103 γ % bei Frauen.

Die beim Menschen auftretende Geschlechtsdifferenz wird durch den physiologisch bedingten größeren Eisenverbrauch des weiblichen Organismus durch Menses, Gravidität und Laktation erklärt.

Über Serumeisenwerte und Eisenbindungskapazität bei Haustieren berichtet Kolb (1959). Eine Übersicht gibt folgende Tabelle:

Tabelle II

Tierart	Serumeisen in γ%	latente EBK in γ%	totale EBK in γ%	Sättigung in %
Rind	97 ± 29	131 ± 36	228 ± 21	43 ± 14
Kalb	156 ± 64	235 ± 92	391 ± 78	41 ± 18
Schwein	121 ± 33	196 ± 39	317 ± 38	38 ± 10
Pferd	124 ± 31	76 ± 26	200 ± 30	63 ± 16
Gänse	169 ± 47	87 ± 53	255 ± 30	67 ± 19
Enten	183 ± 27	75 ± 23	259 ± 11	71 ± 9

Auch Planas und de Castro (1960) untersuchten den Serumeisengehalt und die Eisenbindungskapazität bei verschiedenen Tierarten. Sie geben getrennte Werte für männliche und weibliche Tiere an, um zu klären, ob auch bei den Haustieren eine Geschlechtsdifferenz vorhanden ist. Die gefundenen Werte gibt Tabelle III wieder:

Tabelle III

Tierart	Anzahl	Serumeisen in γ%	totale EBK in γ%	Sättigung in %
Männliche Tiere				
Mensch	5	101,4 ± 11,4	355,6 ± 12,5	29,7 ± 3,4
Schwein	6	104,0 ± 4,5	496,0 ± 26,6	21,4 ± 2,0
Rind	5	142,4 ± 22,1	377,6 ± 34,1	38,3 ± 3,9
Schaf	6	114,5 ± 4,8	283,5 ± 41,3	44,4 ± 6,0
Esel	5	86,6 ± 4,5	253,8 ± 33,1	34,1 ± 1,8
Pferd	5	110,8 ± 11,0	328,4 ± 20,6	34,7 ± 4,5
Maulesel	7	108,5 ± 9,7	294,4 ± 18,6	37,8 ± 4,5
Weibliche Tiere				
Mensch	5	119,0 ± 13,0	352,4 ± 14,2	34,0 ± 3,7
Schwein	5	113,0 ± 11,9	453,2 ± 50,8	24,9 ± 1,0
Rind	8	117,0 ± 4,7	366,7 ± 34,0	32,2 ± 4,2
Schaf	5	136,4 ± 8,3	291,8 ± 16,5	47,7 ± 5,0
Esel	5	85,0 ± 14,5	272,5 ± 19,8	31,3 ± 3,3
Pferd	5	104,2 ± 11,1	331,2 ± 20,1	32,5 ± 4,8
Maulesel	7	105,7 ± 6,9	275,5 ± 20,0	39,0 ± 3,1

Eine statistisch signifikante Geschlechtsdifferenz konnten Planas und de Castro (1960) nicht feststellen. Zu dem gleichen Ergebnis kamen Ullbrich, Gürtler und Kolb (1963). Sie untersuchten den Serumeisenspiegel von 38 weiblichen und 43 männlichen Pferden und konnten auch keinen signifikanten Unterschied finden. Der Mittelwert der weiblichen Tiere lag sogar 13 % über dem der männlichen.

In einer weiteren Versuchsreihe vergleicht Planas (1963) Serumeisenspiegel und Eisenbindungskapazität bei kastrierten und nichtkastrierten Tieren. Die gefundenen Werte sind in Tabelle IV festgehalten:

Tabelle IV

Tierart	Anzahl	Serumeisen in γ%	totale EBK in γ%
Nichtkastrierte Tiere			
Rind	20	102 ± 6	368 ± 13
Pferd	15	99 ± 7	317 ± 15
Esel	20	84 ± 6	253 ± 8
Schaf	20	131 ± 8	328 ± 20
Schwein	8	96 ± 11	432 ± 21
Schwein	20	94 ± 6	491 ± 23
Kastrierte Tiere			
Rind	20	91 ± 8	317 ± 21
Pferd	20	94 ± 3	293 ± 11
Esel	20	94 ± 4	264 ± 9
Schaf	19	135 ± 9	274 ± 14
Schwein	20	90 ± 5	464 ± 18
Schwein	20	85 ± 5	507 ± 18

Ein wesentlicher Unterschied zwischen den Werten der kastrierten und nichtkastrierten Tiere konnte von Planas (1963) ebenfalls nicht festgestellt werden.

Über den Eisengenalt und die Eisenbindungskapazität des Serums bei Pferden berichten verschiedene Autoren. In folgender Tabelle soll eine Zusammenstellung der gefundenen Mittelwerte gegeben werden:

Tabelle V

Autor	Serumeisen in γ %	totale EBK in γ %
Fontes und Thivolle (1925)	200	
Heilmeyer, Keiderling und Stüwe (1941)	135	
Schmidt und Mitarbeiter (1954)	210	
Schützler und Wiedner (1956)	148	
Nover (1957)	149,8 ± 32,25	
Obara, Yamamoto und Nakajima (1957)	90	326 bzw. 341
Kolb (1959)	124 ± 31	200 ± 30
Planas und de Castro (1960)		
männliche Tiere	111 ± 11	328 ± 21
weibliche Tiere	104 ± 11	331 ± 20
Obara und Nakajima (1961)	136	361 ± 29
Florio und Papelard (1962)	303	
Ullbrich, Gürtler und Kolb (1963)	142 ± 44	290
Planas (1963)		
nichtkastrierte Tiere	99 ± 7	317 ± 15
kastrierte Tiere	94 ± 3	293 ± 11

Im Lehrbuch der Physiologie der Haustiere gibt Kolb (1962) für Pferde einen Serumeisengenalt von 125 γ % an.

Tagesschwankungen des Serumeisenspiegels

Während des Tagesablaufs zeigt der Serumeisenspiegel gewisse Schwankungen, die wahrscheinlich dem Einfluss des vegetativen Nervensystems zuzuschreiben sind. In den späten Nachmittags- und frühen Abendstunden, zur Zeit des Sympathicotonus, sinkt der Serumeisenspiegel

und steigt mit Einsetzen des Vagotonus wieder an (Schäfer und Boenecke, 1949). Nach Schäfer (1959) beträgt die Differenz zwischen den morgendlichen Maximal- und abendlichen Minimalwerten beim Menschen 30 bis 40 γ%, schwankt jedoch von Fall zu Fall beträchtlich. Thedering (1949) erklärt diese Schwankungen anhand des "Wilderschen Ausgangswertgesetzes". Er teilt 58 Serumeisentageskurven in drei Gruppen ein und stellt eine gewisse Regelmäßigkeit fest. Die erste Gruppe mit hohen Serumeisenausgangswerten (über 140 γ%) zeigt abends einen starken Abfall, bei der zweiten Gruppe mit Ausgangswerten von 80 bis 139 γ% sind die Schwankungen nur minimal, und bei der dritten Gruppe mit Ausgangswerten unter 80 γ% findet sich abends sogar ein Anstieg des Serumeisenspiegels.

Ullbrich, Gürtler und Kolb (1963) fanden bei an Pferden durchgeführten Untersuchungen der Serumeisentagesschwankungen ebenfalls erhebliche individuelle Unterschiede und verschiedene Reaktionstypen. Die tägliche Schwankungsbreite lag im Bereich von 30 bis 120 γ%. Bei Rindern ermittelten die genannten Autoren eine Schwankungsbreite von 25 bis 115 γ%. Schützler und Wiedner (1956) fanden bei Pferden Werte von 100 bis 200 γ% und Obara, Yamamoto und Nakajima (1957) geben für Pferde die Tagesschwankungen des Serumeisenspiegels mit ± 25 γ% an.

II. Die Bedeutung des Serumeisenspiegels und der Eisenbindungskapazität für die Klinik

Ein Abweichen vom normalen Verhalten des Serumeisenspiegels und der Eisenbindungskapazität findet man bei den verschiedensten Erkrankungen.

1. Der Eisenmangelzustand

Aufgrund der großen physiologischen Bedeutung des Eisens für den Organismus ist ohne Eisen kein Zelleben möglich. Im Eisenmangelzustand kommt es daher zu schweren funktionellen Störungen. Schmidt (1928) ernährte z.B. Mäuse über mehrere Generationen extrem eisenarm und stellte folgende Symptome fest: Herabgesetzte Vitalität, Zurückbleiben im Wachstum, struppiges und glanzloses Fell, häufig Haarausfall und hochgradige hypochrome Anämie. Neben diesen Symptomen, die im wesentlichen bei den Haustieren und beim Menschen auch auftreten, findet man im Eisenmangelzustand eine verminderte Resistenz gegen Infektionen (Heilmeyer, Keiderling und Wöhler, 1958; Kolb, 1962, 1963; Behrens, 1963). Das ausgeprägteste Merkmal des Eisenmangels ist jedoch die stets auftretende Hyposiderämie. Der Serumeisenspiegel ist beträchtlich vermindert und die totale Eisenbindungskapazität merklich erhöht (Konitzer, 1955; Pollycove, 1957; Heilmeyer und Heilmeyer, 1959). Der Sättigungsgrad

$$\frac{\text{Serumeisenspiegel}}{\text{totale Eisenbindungskapazität}} \times 100$$

ist abnorm niedrig (Pollycove, 1957). Konitzer (1955) fand bei 82 Eisenmangelanämien einen durchschnittlichen Sättigungsgrad von 6,5 %.

Für die Diagnostik der Eisenmangelanämie ist neben der Bestimmung der Serumeisenkonzentration und der totalen Eisenbindungskapazität der orale Eisenbelastungsversuch von Bedeutung. Nach Gabe von 176 mg Fe^{++} wird nach Ablauf von 1, 3 und 7 Stunden der Serumeisenspiegel be-

stimmt (Jasinski und Roth, 1954). Es können dann zwei Resorptionstypen festgestellt werden. In einem Fall steigt der Serumeisenspiegel fast gar nicht an, eine Resorption findet kaum statt. Hier handelt es sich um den Typus mit ausreichendem Reserveeisen. Im anderen Fall zeigt sich nach 3 Stunden ein steiler Anstieg der Serumeisenkonzentration; es wird in gesteigertem Maße Eisen resorbiert, da die Depots leer sind und der Organismus eisenhungrig ist. Nach 7 Stunden erreicht der Serumeisenspiegel schon beinahe wieder den Ausgangswert. Das Eisen ist schnell aus der Blutbahn an den Ort des Bedarfs abgewandert (Jasinski und Roth, 1954).

Im Verlaufe einer Eisentherapie zugeführtes Eisen wird zunächst zur Hämoglobinbildung herangezogen und wandert schnell ins Knochenmark ab. Nach Normalisierung des roten Blutbildes werden die entleerten Eisendepots aufgefüllt, und erst wenn der Organismus wieder über genügend Eisenreserven verfügt, kehrt auch der Serumeisenspiegel zur Norm zurück (Heilmeyer und Plötner, 1937).

Eine Eisenverarmung des Organismus kann nach Schulten und Pribilla (1959) nur auf drei Wegen - allein oder kombiniert - zustande kommen:

1. durch einen übermäßigen Eisenverlust,
2. durch eine gestörte Eisenresorption und
3. durch einen Eisenmangel der Nahrung.

Abgesehen von den Eisenverlusten infolge wiederholter Gravidität und Laktation sind größere Eisenverluste praktisch immer die Folge mehrmaliger akuter (Blutspender, wiederholte Aderlässe) oder langanhaltender chronischer Blutungen. Zu den Ursachen chronischer Blutungsanämien zählen u.a. Blutungen aus malignen und benignen Tumoren, Magen-Darm-Blutungen, Blutverluste bei hämorrhagischer Diathese und durch Parasitenbefall hervorgerufener Blutentzug.

Eine Störung der Eisenresorption findet man bei Schäden im Magen-Darm-Kanal, wie z.B. bei Magenresektionen, chronischer Enteritis oder bei Anazidität des Magensaftes. In letzterem Fall ist infolge gestörter Salzsäureproduktion die Herauslösung des Nahrungseisens beeinträchtigt. Es entsteht eine essentielle hypochrome bzw. achylische Chloranämie. Die perniciöse Anämie des Menschen, über die später noch berichtet werden soll, kann nur bedingt dazu gerechnet werden. Nach Büchmann (1959) hat bei der essentiellen hypochromen Anämie die Schleimhautatrophie im Bereich des Magens nur zu Störungen der Salzsäureproduktion geführt, während bei der Perniciosa auch die Produktion des Castle-Fermentes davon betroffen ist.

Ein durch mangelhaften Eisengehalt der Nahrung verursachter Eisenmangelzustand tritt beim Menschen vor allem im frühen Kindesalter und in Notzeiten auf. Besonders Frühgeburten, die nicht über ausreichende Eisendepots verfügen und statt mit Muttermilch mit eisenärmerer Kuhmilch gefüttert werden, sind davon betroffen (Heilmeyer und Heilmeyer, 1959).

Ein in diesem Zusammenhang typisches Beispiel aus der Veterinärmedizin ist die Anämie der Saugferkel. Das Ferkel, das bei der Geburt über verhältnismäßig geringe Eisenreserven verfügt, benötigt in den ersten drei Lebenswochen infolge schnellen Wachstums etwa 300 bis 350 mg Eisen (Kolb, 1963). Nach Venn, McCance und Widdowsen (1947) beträgt der tägliche Eisenbedarf mindestens 7 mg. Mit der Sauenmilch, die nach Habersang (1952) einen Eisengehalt von 0,899 mg/1000 ml hat, erhält das Ferkel pro Tag etwa nur 1 mg Eisen. Kann das Tier nun außer mit der Muttermilch kein Eisen aufnehmen, wie es bei Haltung in Betonställen ohne Auslauf und Wühlmöglichkeit der Fall ist, so bildet sich bald ein erhebliches Eisendefizit aus. Unter natürlichen

Verhältnissen ist dagegen die Eisenversorgung des Ferkels durch Aufnahme von Erde beim Wühlen gesichert (Kolb, 1962).

2. Der Eisenstoffwechsel beim Infekt

Bei Infektionskrankheiten sowie bei malignen Tumoren, schweren allergischen Zuständen und nach Injektion von Bakterientoxinen, Bakterienpyrogenen und körpereigenen Zerfallsprodukten kommt es zu einer gesetzmäßigen Umstellung des Eisenstoffwechsels (Heilmeyer und Heilmeyer, 1959). Die gleichen Veränderungen werden beim Stress und nach Gaben von ACTH und Cortison beobachtet (Braunsteiner, Gisinger und Pakesch, 1952; Heilmeyer, Keiderling und Wöhler, 1958). Es findet sich regelmäßig eine Verminderung der Serumeisenkonzentration (Thoenes und Aschaffenburg, 1934; Heilmeyer und Plötner, 1937; Heilmeyer, Keiderling und Stüwe, 1941; Brendstrup, 1953; Kolb, 1963) und der totalen Eisenbindungskapazität (Laurell, 1952; Pollycove, 1957; Heilmeyer, Keiderling und Wöhler, 1958). Die latente Eisenbindungskapazität ist infolge des niedrigen Eisenspiegels normal. Schon in der Inkubationszeit kann es zur Verminderung der Serumeisenwerte kommen (Schäfer, 1940; Heilmeyer und Heilmeyer, 1959). Auch Schmidt und Mitarbeiter (1954) berichten von einem steilen Abfall des Serumeisenspiegels bei experimentell mit infektiöser Anämie infizierten Pferden 24 Stunden nach Injektion des infektiösen Serums. Für die Dauer des Infektes bleibt der Serumeisenspiegel niedrig. Nach Abklingen desselben steigen die Werte wieder an, wenn nicht ein echter Eisenmangelzustand komplizierend hinzukommt (Keiderling und Schmidt, 1959). Neben der Verminderung der Serumeisenkonzentration und der totalen Eisenbindungskapazität beobachtet man bei Infektionen eine erhöhte Eisenresorption aus dem Magen-Darm-Kanal und beschleunigte Abwanderung des Eisens aus der Blutbahn in

die Zellen des RES, wo es in Form von Hämosiderin gespeichert wird. Ferner ist der Erythrozytenabbau beschleunigt und die Erythrozytenlebensdauer beträchtlich verringert. Die Hämoglobinbildung erfolgt wesentlich verlangsamt, so daß das Eisen, das normalerweise für den Hämoglobinaufbau zur Verfügung steht, dem RES zuströmt (Heilmeyer, Keiderling und Wöhler, 1958). Diese Umstellung des Eisenstoffwechsels beim Infekt wurde von Heilmeyer als "angeregter Zustand des Eisenstoffwechsels" bezeichnet.

Eisenstoffwechselumstellung beim akuten Infekt nach Heilmeyer, Keiderling und Wöhler (1958):

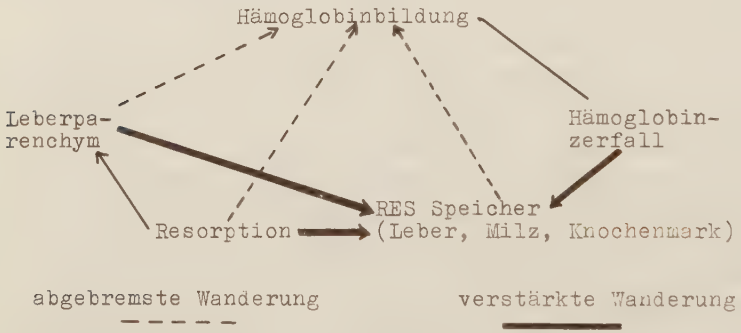


Abb. 4

Wie aus obigem Schema hervorgeht, wird beim Infekt Eisen aus allen verfügbaren Quellen dem RES zugeführt. Es wird dort als Hämosiderin gespeichert und spielt eine bedeutende Rolle bei der Infektabwehr. Schon Heilmeyer, Keiderling und Stüwe (1941) vermuteten, daß das im RES gespeicherte Eisen eventuell bei der Entgiftung von Bakterienstoffen und Toxinen mitwirkt. Zum gleichen Ergebnis kamen Heilmeyer, Keiderling und Wöhler (1958). Sie konnten zeigen, daß natives Hämosiderin in der Lage ist, Tetanus-, Diphtherie- und Botulismustoxin zu entgiften.

Außerdem konnten auch Organabbauprodukte durch Hämosiderin entgiftet werden. Die genannten Autoren konnten nachweisen, daß die entgiftende Wirkung des Hämosiderins an leicht abspaltbare Eisenionen gebunden ist, da sie mit Ferrosulfat die gleichen Ergebnisse erzielten. Sie fanden weiter, daß natives Hämosiderin unter dem Einfluß reduzierender Substanzen oder bei Verschiebung des pH-Wertes unter 6 in wenigen Sekunden Eisenionen in großer Menge abspaltet und halten es für wahrscheinlich, daß es im Inneren der Zelle unter den gleichen Bedingungen zur Abspaltung von Eisenionen, welche die aufgenommenen Giftstoffe zu neutralisieren vermögen, kommt.

Heilmeyer, Keiderling und Wöhler (1958) konnten ferner bei Versuchstieren feststellen, daß Tiere mit Eisenmangel (eisenfrei aufgezogene weiße Mäuse) nach Tetanustoxingaben wesentlich schneller starben als Vergleichstiere mit normalem Eisenbestand. Umgekehrt zeigten Tiere, bei denen durch Vorbehandlung mit Bakterienlipopolysaccharid und Eisen eine Hämosiderinanreicherung in der Milz herbeigeführt worden war, eine erhöhte Giftresistenz gegen Diphtherietoxin. Die Beladung der RES-Zellen mit Hämosiderin entspricht danach einer unspezifischen Entgiftungsfunktion, die solange in Tätigkeit gesetzt wird, bis spezifische Entgiftungsmechanismen (Bildung von Antitoxinen) einsetzen (Heilmeyer und Heilmeyer, 1959).

Über das Verhalten des Serumeisenspiegels und der totalen Eisenbindungskapazität bei der infektiösen Anämie der Pferde berichten Obara, Yamamoto und Nakajima (1957) sowie Obara und Nakajima (1961). Erstere fanden eine beträchtliche Verminderung des Serumeisenspiegels während der Fieberperioden. Nach Abklingen des Fiebers kehrten die Serumeisenwerte zur Norm zurück oder waren geringfügig erhöht, um bei erneutem Fieberanfall wieder

abzusinken. In einem Fall stieg der Serumeisenspiegel am dritten Tag der Fieberperiode rapide an und erreichte 440 γ% kurz vor dem Tod. Für die totale Eisenbindungskapazität fanden Obara und Nakajima (1961) bei mit infektiöser Anämie infizierten Pferden keine erniedrigten Werte sondern eher erhöhte. Die ermittelten Werte betrugen 411 ± 69 γ% gegenüber 361 ± 29 γ% bei gesunden Pferden.

Auch Schmidt und Mitarbeiter (1954) konnten bei experimentell mit infektiöser Anämie infizierten Pferden eine Verminderung der Serumeisenkonzentration beobachten. Wie oben erwähnt, fiel schon 24 Stunden nach der Infektion der Serumeisenspiegel steil ab. Nach Einsetzen des Fiebers erreichte er Minimalwerte und stieg bei Entfieberung wieder an. Die genannten Autoren stellten ebenfalls bei zunehmender Hinfälligkeit der Tiere eine Erhöhung des Serumeisenspiegels fest. Die gleichen Beobachtungen machten Heilmeyer und Plötner schon 1937 bei schwerstkranken Patienten und führten diese Tatsache auf ein Erlöschen der Abwehrkräfte des Organismus, bzw. der Eisenspeicherfähigkeit der RES-Zellen zurück.

Nach Schmidt und Mitarbeitern (1954) müssen alle bei der infektiösen Anämie im Blut auftretenden Veränderungen als Ausdruck unspezifischer Abwehr- und Erfolgsreaktionen angesehen werden. Auch das in Leber und Milz vorhandene Gewebsbild unterscheidet sich bezüglich der Vorgänge im RES nicht grundsätzlich von den Befunden bei einem Infekt anderer Ätiologie. Kennzeichnend für die infektiöse Anämie ist nach den genannten Autoren lediglich die intensive Zubildung von Lymphoidzellen, die auf die proliferierende Wirkung des Virus auf das adventitielle Gefäßwandmesenchym und den lymphoretikulären Apparat zurückzuführen ist.

Über das Verhalten des Serumeisenspiegels und der Eisenbindungskapazität bei weiteren Infektionskrankheiten der Pferde sind bisher kaum Angaben vorhanden. Lediglich Piprek (1956) berichtet über 2 Tuberkulose- und 2 Drusepatienten und über 1 Fall von morbus maculosus als Nachkrankheit der Druse. Er fand bei den genannten Infektionen erniedrigte Serumeisenwerte, sofern keine erhöhten Temperaturen vorlagen; im Fieber wurden erhöhte Werte gemessen. Wir haben dagegen bei Drusepatienten im Fieber erniedrigte Werte für die Serumeisenkonzentration und die totale Eisenbindungskapazität gefunden (bisher unveröffentlichte Ergebnisse).

3. Der Eisenstoffwechsel bei hämolytischen Anämien

Der Eisenstoffwechsel zeigt bei hämolytischen Anämien ebenfalls charakteristische Merkmale. Das durch den gesteigerten Blutzerfall freiwerdende Eisen wird in den Depotorganen größtenteils als Hämosiderin abgelagert. Besonders groß sind die anfallenden Eisenmengen, wenn gleichzeitig die Blutregeneration schwer darniederliegt, wie es bei der perniciösen Anämie der Fall ist (Heilmeyer und Heilmeyer, 1959). Diese freiwerdenden Eisenmengen haben Einfluß auf den Serumeisenspiegel, der daher bei hämolytischen Anämiem Werte nahe der Sättigungsgrenze zeigt; die totale Eisenbindungskapazität ist vermindert(Pollycove, 1957; Heilmeyer und Heilmeyer, 1959). Heilmeyer und Plötner (1937) bewiesen auch experimentell, daß ein gesteigerter Erythrozytenzerfall zu einer Erhöhung der Serumeisenkonzentration führt. Sie gaben zwei vollblütigen Versuchspersonen 3 Tage lang Phenylhydrazin und stellten danach einen Anstieg des Serumeisenspiegels auf weit über normale Werte fest (von 134 γ% auf 317 γ% bzw. von 122 γ% auf 216 γ%).

Nach Büchmann (1959) können die Serumeisenwerte, die bei den hämolytischen Anämien erhöht sind, zwischendurch auch gesenkt sein und zwar dann, wenn zwischen den

hämolytischen Schüben die Regeneration überwiegt und das im Serum befindliche Eisen dadurch verbraucht wird.

Die hohen Serumeisenwerte bei der perniciösen Anämie des Menschen beziehen sich nur auf unbehandelte Fälle. Nach Einsetzen einer Therapie mit Leber- oder Vitamin B 12-Präparaten kommt es meist innerhalb von 3 Tagen zu einem krisenhaften Absinken des Serumeisenspiegels auf stark erniedrigte Werte. Dieses rapide Absinken der Serumeisenkonzentration wird durch das Wiedereinsetzen einer normalen Blutregeneration und den dadurch bedingten erhöhten Eisenverbrauch sowie durch das allmähliche Aufhören des gesteigerten Blutzerfalls verursacht (Büchmann, 1959). Während des gesamten Regenerationsablaufs bleibt der Serumeisenspiegel niedrig. Wie Büchmann berichtet, ist diese Verminderung der Serumeisenkonzentration notwendig, damit eine Eisenausschüttung aus den Depots in die Blutbahn erfolgen kann. Ein normaler Eisenspiegel würde keine Eisenabgabe an die Blutbahn zulassen. Die Serumeisenwerte normalisieren sich daher erst nach vollständiger Ausheilung, wenn eine Eisenausschüttung aus den Depots nicht mehr erforderlich ist.

Da bei der Perniciosa infolge des Fehlens der Salzsäure im Magensaft eine Ausnützung des Nahrungseisens kaum möglich ist (Heilmeyer und v. Mutius, 1943), kann es im Laufe der Behandlung zu einem Eisenmangelzustand kommen, der durch verzögerte Regeneration hypochrome Blutbilder und zu lange anhaltende Verminderung des Serumeisenspiegels erkennbar ist. Büchmann bezeichnet daher auch die Perniciosa als eine "verkappte" essentielle hypochrome Anämie, die durch den spezifisch perniciösen Faktor überdeckt wird.

Bei infektbedingten hämolytischen Erkrankungen zeigt das Verhalten des Serumeisenspiegels vorzugsweise die

Merkmale des "Infekttyps" und nicht die des "hämolytischen Anämietyps". So fanden Fuhrmann und Knüttgen (1950) bei der Malaria tertiana nur bei Beginn des Fieberanstiegs erhöhte oder hochnormale Serumeisenwerte, die dann aber schnell absanken. Die Malaria tertiana verhält sich also bezüglich der Serumeisenkonzentration für nur ganz kurze Zeit wie ein hämolytischer Zustand und zeigt dann die Merkmale des Infektes.

Ähnliche Beobachtungen machten, wie schon berichtet, Schmidt und Mitarbeiter (1954) und Obara, Yamamoto und Nakajima (1957) bei der infektiösen Anämie der Pferde. Diese hämolytische Anämie zeigt im Verhalten des Serumeisenspiegels reinen Infektcharakter; der Serumeisenspiegel sank schon in der Inkubationszeit ab.

4. Die Hämochromatose

Bei der Hämochromatose oder Eisenspeicherkrankheit des Menschen ist der Serumeisenspiegel beträchtlich erhöht, so daß die erniedrigte totale Eisenbindungskapazität ganz oder zum größten Teil abgesättigt ist. Die latente Eisenbindungskapazität ist dementsprechend niedrig oder sogar null (Pollycove, 1957). Bei dieser erblich bedingten Eisenstoffwechselstörung wird der Gesamteisengehalt des Organismus bis auf das Zehnfache des normalen geschätzt. Eine besonders hohe Eisenspeicherung findet sich in Leber, Pankreas, Haut, Lymphknoten und Gelenkinnenhäuten, verhältnismäßig wenig in Milz und Knochenmark. Allein die Leber, die allmählich cirrhotisch wird, kann einen Eisenbestand von 30 bis 50 g haben, während der Gesamteisenbestand des gesunden Organismus 5 bis 6 g beträgt (Heilmeyer und Heilmeyer, 1959). Diese Eisenüberschwemmung des Organismus wird durch eine übermäßige, in keinem Verhält-

nis zum Bedarf stehende, Resorption aus dem Magen-Darm-Kanal bedingt (Lange, 1958). Über die Ursache für diese übermäßige Eisenresorption und -speicherung ist man sich noch nicht restlos im klaren. Die Annahme, daß es durch Ferritinmangel nicht zur Bildung eines Mucosablocks kommen könne, ist einmal durch das bei Hämochromatose ebenfalls in den Organen vermehrt gefundene Ferritin (Heilmeyer und Wöhler, 1954), zum anderen durch den Beweis, daß beim Resorptionsvorgang überhaupt kein Mucosablock existiert (Heilmeyer, Keiderling und Wöhler, 1957), widerlegt worden. Heilmeyer und Heilmeyer (1959) vermuten, daß eine erhöhte Affinität der Organe für Eisen bestehen könnte, ziehen aber auch die sehr hohe Serumeisenkonzentration bei verminderter Eisenbindungskapazität als Ursache in Erwägung. Bennold (1963) sieht die Ursache in einer Insuffizienz des Transportmilieus für Eisen. Er berichtet von einem siebenjährigen an Hämochromatose erkrankten Mädchen mit einer kongenitalen Atransferrinämie. Die totale Eisenbindungskapazität betrug bei diesem Kind 15 γ% statt normal 330 γ%.

Neben der erblichen endogenen Hämochromatose findet man häufig die exogene oder sekundäre Hämochromatose. In diesen Fällen ist die Krankheit durch übermäßige und lang andauernde Eisenmedikation bei Anämiepatienten, bei denen kein Eisenmangelzustand vorlag, künstlich erzeugt worden (Pollycove, 1957).

Hämochromatose wurde bei Tieren, in dem Sinne wie beim Menschen beschrieben, bisher noch nicht festgestellt. Nieberle und Cohrs (1962) sowie Pallaske (1960) berichten zwar von einer gelegentlich auftretenden Hämochromatose der Leber und Nieren, betonen aber, daß es sich dabei um eisenfreie Ablagerungen handelt. Aus diesem Grunde dürften diese Befunde nicht mit der beim Menschen als Hämochromatose definierten Krankheit übereinstimmen.

C. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

I. Material und Methodik

Für die im Rahmen der vorliegenden Arbeit durchgeführten Untersuchungen standen 85 Pferde zur Verfügung. Die Mehrzahl der Tiere war in der Klinik für Pferdekrankheiten der Veterinärmedizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin untergestellt; einige Tiere gehörten dem Akademischen Reitclub in Düppel. Bei diesen für die Untersuchung des Serumeisenspiegels und der Eisenbindungskapazität des Serums ausgewählten Pferden handelte es sich teils um klinisch gesunde bzw. bereits geheilte Tiere, teils um chirurgische Patienten (z.B. Spat, Frakturen, Verstauchungen) und teils um Versuchspferde.

Die Blutentnahme erfolgte bei allen Pferden morgens um 9 Uhr vor der Fütterung. Dadurch waren für alle Tiere gleiche Voraussetzungen gegeben und die im Laufe des Tages auftretenden Schwankungen des Serumeisenspiegels ausgeschlossen. Das Blut wurde aus der V. jugularis entnommen und in einem, wie weiter unten beschrieben, gereinigten Standzylinder aufgefangen. Zur Blutentnahme wurden innenpolierte V_2A-Stahlkanülen benutzt. Nach Gerinnung des Blutes wurde das Serum abpipettiert und zentrifugiert. Es wurden von jedem Serum Doppelbestimmungen durchgeführt und der gefundene Mittelwert in γ% angegeben. Zeigten die bei den Doppelversuchen gefundenen Werte erhebliche Differenzen, so wurde der Versuch wiederholt.

Die photometrischen Messungen wurden mit dem Elektrophotometer "Elco II" der Firma Carl Zeiss durchgeführt. Es wurde in Küvetten von 1 cm Schichtdecke mit dem Farbfilter S 49 gegen aqua bidest. photometriert.

Für die Untersuchung des Serumeisenspiegels und der Eisenbindungskapazität des Serums ist äußerste Rein-

heit der Reagentien und Glassachen erforderlich. Verunreinigungen derselben durch Eisen führt zu ungenauen Ergebnissen. Es wurden daher nur Reagentien p.a. und zur Verdünnung aqua bidest. verwandt. Die handelsübliche Trichloressigsäure ist nicht eisenfrei; für die hier durchgeführten Untersuchungen wurde daher die 20 prozentige Trichloressigsäure zur Eisenbestimmung im Serum nach Heilmeyer benutzt. (Hersteller Dr. Theodor Schuchardt & Co., München)

Die Glasgeräte wurden, um Verunreinigungen weitgehend auszuschließen, wie folgt behandelt: Nachdem sie in üblicher Weise vorgereinigt waren, wurden sie über Nacht in Salpetersäure (konzentrierte Salpetersäure 1 : 1 mit aqua bidest. verdünnt) eingelegt. Am anderen Morgen wurden die Glassachen 3 bis 4 mal mit aqua bidest. gespült und dann im Trockenschrank auf Fließpapier getrocknet.

Da es trotz aller Vorsichtsmaßnahmen nicht möglich ist, alle Eisenspuren zu beseitigen, muß bei jeder Untersuchungsreihe ein sog. Blindwert mitgeführt werden. Statt des Serums nimmt man aqua bidest. in gleicher Menge und verfährt damit genauso wie bei den weiter unten beschriebenen Untersuchungen angegeben. Hierdurch werden alle noch vorhandenen Eisenspuren erfaßt und der Blindwert wird dann vom eigentlichen Serumwert abgezogen. Nach Klein (1956) sollte der Blindwert bei sauberem Arbeiten 20 γ % nicht übersteigen. Bei den hier durchgeführten Untersuchungen wurden für den Leeransatz ebenfalls durchschnittlich Werte um 20 γ % gefunden.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde zunächst bei 40 Pferden nur der Serumeisenspiegel bestimmt und dann bei weiteren 45 Pferden Serumeisenspiegel und Eisenbindungskapazität des Serums. Für die Serumeisenuntersuchungen standen somit insgesamt 85 Tiere zur Verfügung.

Es wurde die Methode nach Heilmeyer und Plötner (1937), modifiziert von Hinsberg und Merten (1952) angewandt.

Die Bestimmung der Eisenbindungskapazität des Serums erfolgte nach Klein (1956). Nach 13 Fällen wurde die Methode Laurell (1947), modifiziert von Brendstrup (1953), zum Vergleich hinzugezogen, so daß bei 32 Pferden die Eisenbindungskapazität des Serums nach zwei verschiedenen Methoden bestimmt wurde.

1. Serumeisenbestimmung

Das im Serum enthaltene Eisen muß in eine analytisch bestimmbare Form überführt werden, da es im unveränderten Serum nicht bestimmt werden kann. Außerdem ist es wesentlich, daß nicht auch das in jedem Serum in geringer Menge vorkommende Hämoglobineisen erfaßt wird. Die von Heilmeyer und Plötner (1937) ausgearbeitete Methode wird diesen Erfordernissen gerecht.

Um alles im Serum in gebundener Form vorliegende Eisen in die Ionenform zu überführen, wird das Serum mit Salzsäure versetzt und einige Zeit stehengelassen. Anschließend erfolgt Eiweißfällung mittels Trichloressigsäure und Filtration durch ein eisenfreies Filter. Das gesamte Serumeisen, soweit es nicht Hämoglobineisen ist, ist säurelösliches Eisen und befindet sich nun in Lösung. Das im Serum enthaltene Hämoglobineisen dagegen wird durch die beschriebenen Vorgänge nicht oder in so geringem Grade abgespalten, daß ein nennenswerter Fehler nicht entsteht (Heilmeyer und Plötner, 1937). Die genannten Autoren konnten durch Zugabe von Hämoglobin zum Serum und Serumeisenbestimmung vor und nach Hämoglobinzugabe nachweisen, daß selbst starke Hämolyse die Serumeisenwerte nicht verändert. Das in dem klaren Filtrat in Lösung befindliche Eisen wird durch Zugabe von Hydrochinon in Ferroeisen überführt, welches mit o-Phenanthrolin eine rote

Komplexverbindung eingeht und dann photometrisch bestimmt werden kann.

Reagentien

1. 10 %ige Salzsäure p.a.
2. 20 %ige Trichloressigsäure zur Eisenbestimmung im Serum nach Heilmeyer
3. p-Dinitrophenol in 1 %iger alkoholischer Lösung
4. 20 %iger Ammoniak p.a.
5. 5 %ige Salzsäure p.a.
6. Chloridpuffer pH 2,0
   6,7 ml n/5 Salzsäure und 0,75 g Kaliumchlorid mit aqua bidest. auf 200 ml auffüllen
7. Hydrochinon in 2 %iger wässriger Lösung (jeweils frisch angesetzt)
8. o-Phenanthrolinhydrochlorid in 1 %iger wässriger Lösung

Ausführung der Untersuchung

2 ml Serum bzw. 2 ml aqua bidest. für den Blindwert werden in ein Reagenzglas pipettiert. Nach Hinzufügen von 1 ml 10 %iger Salzsäure wird gut durchgemischt; der Ansatz bleibt 10 Minuten stehen. Dann gibt man 2 ml Trichloressigsäure hinzu, schüttelt wieder gut um und läßt das Ganze noch einmal 10 Minuten stehen. Anschließend filtriert man durch ein eisenfreies Filter (Schleicher & Schüll Nr. 589^3 Ø 7 cm Blauband). Vom klaren Filtrat werden 2 ml in ein bei 5 ml markiertes Reagenzröhrchen pipettiert, ein Tropfen p-Dinitrophenol als Indikator hinzugefügt und mit 20 %igem Ammoniak bis zur Gelbfärbung titriert. Nun wird tropfenweise 5 %ige Salzsäure hinzugegeben, bis die Gelbfärbung gerade wieder verschwunden ist. Nach Zugabe von 1,5 ml Chloridpuffer werden 4 Tropfen Hydrochinonlösung hinzugefügt, um alles in Lösung befindliche Eisen in Ferroeisen zu überführen. Danach wird gut durchgemischt und nach 5 Minuten 2 Tropfen

o-Phenanthrolinhydrochloridlösung dazugegeben. Anschließend füllt man auf 5 ml mit aqua bidest. auf. Es entwickelt sich jetzt eine orangerote Farbe, die nach Ablauf von 15 Minuten nicht mehr intensiver wird und sich auch nach tagelangem Stehen nicht verändert.

Die Photometrie der Farblösung erfolgt wie oben beschrieben.

Berechnung

Die für den Blindwert gefundene Extinktion wird von der Extinktion der gefärbten o-Phenanthrolineisenverbindung abgezogen. Der ermittelte Wert wird auf der, wie unten beschrieben, aufgestellten Eichkurve aufgesucht und der Serumeisenwert in γ % abgelesen.

Aufstellen der Eichkurve

Zur Aufstellung der Eichkurve benötigt man eine Eisenlösung mit bekanntem Eisengehalt. Diese Lösung wurde mit Ferroammoniumsulfat $Fe(NH_4)_2(SO_4)_2\ 6\ H_2O$ (Mohrsches Salz) hergestellt.

Es wird zunächst eine Stammlösung A mit einem Eisengehalt von 1000 γ Fe in einem ml bereitet. Dazu werden 0,7022 g Mohrsches Salz in aqua bidest. gelöst, 4 ml 10 %ige Salzsäure hinzugefügt und auf 100 ml mit aqua bidest. aufgefüllt.

Der Eisengehalt dieser Lösung wurde wie folgt errechnet: Das Molekulargewicht von Ferroammoniumsulfat beträgt 392,16, das Atomgewicht von Eisen 55,85. Danach sind 55,85 g Eisen in 392,16 g Mohrschem Salz enthalten und 1 g Eisen in x g.
Es ist dann $55{,}85 : 392{,}16 = 1 : x$

$$x = 7{,}022$$

7,022 g Mohrsches Salz enthalten demnach 1 g Eisen und 0,7022 g Mohrsches Salz 0,1 g oder 100 mg Fe.

Werden nun 0,7022 g Mohrsches Salz in 100 ml Flüssigkeit gelöst, so hat diese Lösung einen Eisengehalt von 100 mg, und 1 ml dieser Lösung enthält, wie oben angegeben, 1 mg oder 1000 γ Eisen.

Aus der Stammlösung A wird nun die verdünnte Lösung B angesetzt. Zu 1 ml der Lösung A gibt man 1 ml 10 %ige Salzsäure, füllt auf 250 ml mit aqua bidest. auf und erhält die verdünnte Lösung B mit einem Eisengehalt von 4 γ in einem ml.

Mittels dieser Lösung werden verschiedene Verdünnungen hergestellt.

Tabelle VI

| | | |

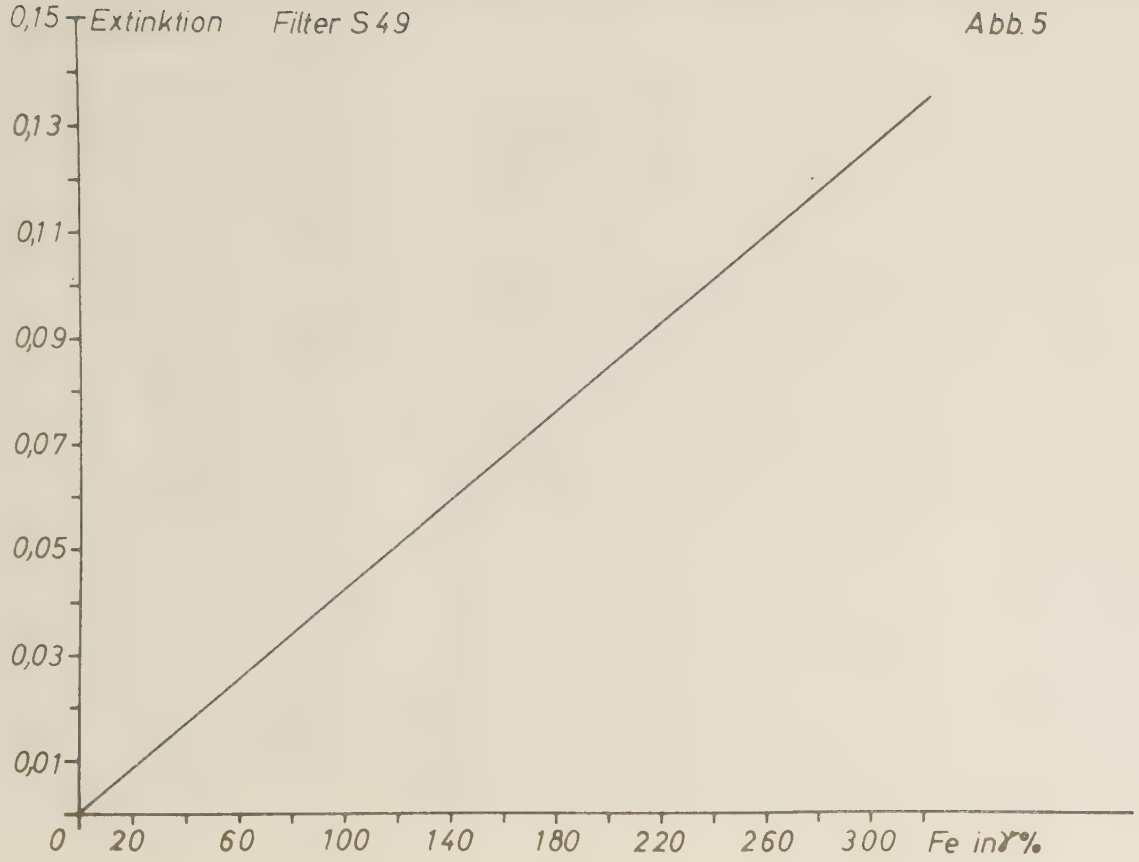

0,15
Extinktion
Filter S 49
0,13
0,11
0,09
0,07
0,05
0,03
0,01
0
20
60
100
140
180
220
260
300
Fe in γ%

Abb. 5

2. Die Bestimmung der Eisenbindungskapazität des Serums

a. Die Methode Klein

Bei der Methode Klein (1956) wird die latente Eisenbindungskapazität bestimmt und durch Addition des Serumeisenwertes die totale Eisenbindungskapazität errechnet.

Zu einer Serumprobe wird soviel Ferroeisen hinzugefügt, daß die Eisenbindungskapazität in jedem Fall überschritten wird. Nach einiger Zeit hat sich das vorher noch freie Transferrin (latente EBK) mit den zugegebenen Eisenionen beladen und kann mit Ammoniumsulfat ausgefällt werden. Dabei muß jede saure Reaktion vermieden werden, um eine Abspaltung der Eisenionen vom Transferrin zu verhindern. In einem genau abgemessenen Teil des Filtrates wird das überschüssige, vom Transferrin nicht gebundene Eisen bestimmt und auf das Ausgangsvolumen umgerechnet. Die ursprünglich zugegebene Eisenmenge wird als Standard mitgeführt. Die latente Eisenbindungskapazität errechnet sich aus der Differenz zwischen Standard und dem vom Transferrin nicht gebundenen Eisen.

Reagentien

1. Eisenstandardlösung:
   Ferrichlorid mit einem Gehalt von ca. 15 mg % Fe^{+++}. Vorteilhafter noch ist die Verdünnung 1 : 13 einer Ampulle Ce-Ferro der Fa. Nordmark mit aqua bidest., wodurch eine etwa gleichartige Konzentration erreicht wird.
2. Ascorbinsäure in Substanz (nur erforderlich, wenn mit Ferrichlorid gearbeitet wird).
3. Ammoniumsulfat, eisenfreie, gesättigte Lösung
4. 10 %ige Salzsäure p.a.
5. p-Dinitrophenol in 1 %iger alkoholischer Lösung
6. 20 %iger Ammoniak p.a.
7. 5 %ige Salzsäure

8. Chloridpuffer pH 2,0:
   6,7 ml n/5 Salzsäure und 0,75 g Kaliumchlorid mit aqua bidest. auf 200 ml auffüllen
9. Hydrochinon in 2 %iger wässriger Lösung (jeweils frisch angesetzt)
10. o-Phenanthrolinhydrochlorid in 1 %iger wässriger Lösung

Ausführung der Untersuchung

Bei den hier durchgeführten Untersuchungen wurde für die Eisenstandardlösung die Ce-Ferrolösung der Firma Nordmark, in der das Eisen bereits in Ferroform vorliegt, benutzt. Wird mit Ferrichlorid gearbeitet, so muß dieses erst durch Zugabe von Ascorbinsäure (etwa 50 mg/10 ml) in die Ferroform überführt werden.

1 ml Serum sowie 1 ml aqua bidest. für den Standard und 1 ml für den Blindwert werden in je ein Reagenzglas pipettiert. In die ersten beiden Röhrchen, aber nicht in das für den Leeransatz, wird nun 1 Tropfen (0,05 ml - Blutzuckerpipette) der Eisenstandardlösung gegeben und gut vermischt. Nach 15 Minuten werden, jetzt auch zum Leeransatz, 4 ml der gesättigten Ammoniumsulfatlösung hinzugefügt. Es wird gut durchgeschüttelt, die Röhrchen werden verkorkt und bleiben 6 Stunden oder über Nacht stehen.

Danach wird durch 2 Filter (Schleicher & Schüll Nr. 589[1] Schwarzband) filtriert. 2 ml des klaren Filtrates werden in ein bei 5 ml markiertes Reagenzröhrchen pipettiert, mit 0,5 ml 10 %iger Salzsäure versetzt und von nun an wie ein Filtrat von 2,5 ml bei der Serumeisenbestimmung weiterbehandelt.

Die Photometrie der Farblösungen erfolgt ebenfalls wie beschrieben.

Berechnung

Die Extinktion des Leerwertes wird von den Extinktionen der angesetzten Probe und des Standards ab-

gezogen. Nun ermittelt man die Differenz zwischen Standard und Serumprobe, sucht den gefundenen Wert auf der Eichkurve auf und liest die latente Eisenbindungskapazität in % ab. Das Gesagte kann kurz in folgender Gleichung zusammengefaßt werden:

(Ext.Stand. - Ext.Leerw.) - (Ext.anges.Probe - Ext.Leerw.)

= Extinktion der latenten EBK

Die totale Eisenbindungskapazität erhält man, indem man den nach oben beschriebener Methode ermittelten Serumeisenwert zur latenten Eisenbindungskapazität hinzuzählt.

b. Die Methode Laurell

Bei der Methode Laurell (1947), modifiziert von Brendstrup (1953), wird nach folgendem Verfahren vorgegangen: Zu einer Serumprobe wird Ferroeisen im Überschuß hinzugefügt, so daß die zu erwartende totale Eisenbindungskapazität in jedem Fall abgesättigt ist. Dann wird das überschüssige, vom Transferrin nicht gebundene Eisen mit o-Phenanthrolin bei alkalischer Reaktion ausgefällt und dadurch abgetrennt. Das gesamte an Transferrin gebundene Eisen (totale Eisenbindungskapazität) wird dann auf übliche Weise bestimmt.

Reagentien

1. Ferroammoniumsulfat-Standardlösung (700 mg Mohrsches Salz und 1 ml konzentrierte Salzsäure auf 1000 ml mit aqua bidest. auffüllen)
2. 6 %ige Ascorbinsäurelösung
3. 2 %ige o-Phenanthrolinhydrochloridlösung in 10 %igem Alkohol
4. 167 mg %ige Natriumdithionitlösung

und sämtliche bei der Serumeisenbestimmung aufgeführten Reagentien.

Ausführung der Untersuchung

2 ml Serum sowie 2 ml aqua bidest. für den Blindwert werden in ein Reagenzglas pipettiert. Zum Serum werden 0,15 ml Eisen-Ascorbinsäurelösung (Mischung von Ferroammoniumsulfat-Standardlösung und Ascorbinsäurelösung zu gleichen Teilen) hinzugegeben und der Ansatz 5 Minuten stehen gelassen. Von nun an wird der Leeransatz wie das Serum behandelt. Nach Zugabe von 0,05 ml 2 %iger o-Phenanthrolinlösung und 1,8 ml Natriumdithionitlösung bleibt der Ansatz 1 Stunde stehen. Dann werden 2 ml der Mischung in ein anderes Reagenzröhrchen pipettiert und von nun an, wie bei der Serumeisenbestimmung beschrieben, behandelt; d.h. nach Zugabe von Salzsäure erfolgt Eiweißfällung mit Trichloressigsäure, danach Filtration. Nach Zugabe von 1 Tropfen p-Dinitrophenol wird mit Ammoniak titriert und mit Salzsäure neutralisiert, danach Zusatz von Chloridpuffer, Hydrochinon und o-Phenanthrolinlösung. (Genaue Beschreibung Seite 36)

Berechnung

Die bei Photometrie der Farblösungen für den Blindwert gefundene Extinktion wird von der Extinktion der Serumprobe abgezogen und der ermittelte Wert auf der Eichkurve aufgesucht. Da die Eisenbestimmung nur in einer Hälfte des ursprünglichen Ansatzes durchgeführt wurde, muß der abgelesene Wert mit 2 multipliziert werden, um die totale Eisenbindungskapazität in µg% zu erhalten. Die latente Eisenbindungskapazität erhält man durch Subtraktion des Serumeisenwertes von der totalen Eisenbindungskapazität.

II. Ergebnisse

Die bei den durchgeführten Untersuchungen erhaltenen Werte wurden in folgender Tabelle zusammengefaßt:

Tabelle VIII

Lfd.Nr.	Tagebuch Nr.	Alter	Serumeisen in δ %
1	202/59	3	160
2	206/59	7	122
3	204/59	9	134
4	205/59	5	179
5	199/59	10	118
6	197/59	5	120
7	193/59	9	100
8	191/59	22	151
9	208/59	10	119
10	198/59	7	171
11	175/59	8	187
12	188/59	10	125
13	Vers.Pferd	11	155
14	209/59	7	96
15	212/59	7	136
16	211/59	8	162
17	Vers.Pferd	25	188
18	213/59	4	82
19	1/60	5	137
20	200/59	7	104
21	4/60	8	98
22	Akad.Reitkl.	8	96
23	Akad.Reitkl.	6	114
24	Akad.Reitkl.	7	147
25	103/60	11	140
26	120/60	3	127
27	Vers.Pferd	20	132
28	Vers.Pferd	über 20	116
29	Vers.Pferd	über 20	124
30	Vers.Pferd	über 20	83
31	111/60	4	129
32	117/60	4	129
33	139/60	4	103
34	138/60	3	121
35	167/60	2	101

Lfd. Nr.	Tagebuch Nr.	Alter	Serumeisen in γ %	Methode Klein latente EBK in γ %	totale EBK in γ %	Sättigung in %	Methode Laurell latente EBK in γ %	totale EBK in γ %	Sättigung in %
36	172/60	2	157						
37	180/60	7	146						
38	192/60	5	156						
39	195/60	5	94						
40	199/60	3	166						
41	145/60	2	116	117	233	49,78			
42	141/60	4	104	130	234	44,44			
43	128/60	2	121	115	236	51,27			
44	147/60	5	115	96	211	54,5			
45	Vers.Pferd	15	97	118	215	45,11			
46	Vers.Pferd	10	123	97	220	55,9			
47	146/60	4	122	82	204	59,8			
48	168/60	3	114	112	226	50,44			
49	177/60	1	106	82	188	56,38			
50	164/60	2	113	95	208	54,32			
51	189/60	4	132	108	240	55,0			
52	176/60	3	140	53	193	72,53			
53	Vers.Pferd	üb.20	149	94	243	61,31			
54	4/61	7	143	92	235	60,87	80	212	67,45
55	18/61	10	168	56	224	76,0	36	204	82,35
56	39/61	6	113	99	212	53,3	107	220	51,36
57	3/61	10	127	98	225	56,44	99	226	56,19

Lfd. Nr.	Tagebuch Nr.	Alter	Serumeisen in γ %	Methode Klein latente EBK in γ %	Methode Klein totale EBK in γ %	Methode Klein Sättigung in %	Methode Laurell latente EBK in γ %	Methode Laurell totale EBK in γ %	Methode Laurell Sättigung in %
58	151/59	7	174	92	266	65,41	84	258	67,44
59	126/60	8	113	89	202	55,94	103	216	52,31
60	28/61	4	108	94	202	53,46	108	216	50,0
61	158/60	1	181	80	261	69,34	75	256	70,7
62	37/61	5	152	85	237	64,13	92	244	62,29
63	50/61	3	101	101	202	50,0	157	258	39,14
64	34/61	1	93	136	229	40,61	137	230	40,43
65	48/61	9	164	79	243	67,48	62	226	72,56
66	46/61	6	132	60	192	68,22	98	230	57,39
67	Vers.Pferd	9	142	122	264	53,78	172	314	45,22
68	Akad.Reitkl.	12	92	79	171	53,8	106	198	46,46
69	Akad.Reitkl.	8	110	99	209	52,63	122	232	47,41
70	1/61	7	88	120	208	42,3	152	240	36,66
71	Akad.Reitkl.	12	87	66	153	56,86	147	234	37,18
72	Akad.Reitkl.	10	78	165	243	32,1	174	252	30,95
73	55/61	3	120	158	278	43,16	152	272	44,11
74	250/61	2	108	116	224	48,21	126	234	46,15
75	252/61	11	87	96	183	47,54	109	196	44,38
76	151/61	10	155	101	256	60,55	121	276	56,16
77	229/61	6	106	120	226	46,9	142	248	42,74
78	247/61	4	204	88	292	69,86	68	272	75,0
79	246/61	2	165	60	225	73,33	65	230	71,74

Lfd. Nr.	Tagebuch Nr.	Alter	Serumeisen in γ %	Methode Klein latente EBK in γ %	totale EBK in γ %	Sättigung in %	Methode Laurell latente EBK in γ %	totale EBK in γ %	Sättigung in %
80	271/61	6	122	72	194	62,88	66	188	64,89
81	279/61	2	113	87	200	56,5	117	230	49,13
82	283/61	10	113	75	188	60,2	75	188	60,2
83	277/61	9	110	70	180	61,11	78	188	58,51
84	261/61	4	148	60	208	71,1	76	224	66,07
85	275/61	6	96	103	199	48,24	138	234	41,02

Serumeisenspiegel
Anzahl der Fälle
Abb. 6
28
24
20
16
12
8
4
85 Fälle
x̄ = 127 ± 28 γ %
60-80
80-100
100-120
120-140
140-160
160-180
180-200
200-220
γ %

Aus den in Tabelle VIII aufgeführten Werten wurden die entsprechenden Mittelwerte nach der Formel

$$\bar{x} = \frac{x_1 + x_2 + x_3 + \ldots\ldots x_n}{n}$$

ermittelt.

Die mittlere Abweichung des Einzelwertes vom Mittelwert wurde nach der Formel

$$S_x = \sqrt{\frac{\Sigma(x - \bar{x})^2}{n - 1}}$$

und der mittlere Fehler des Mittelwertes nach der Formel

$$S_{\bar{x}} = \sqrt{\frac{\Sigma(x - \bar{x})^2}{n(n - 1)}} \quad \text{bzw.} \quad S_{\bar{x}} = \frac{S_x}{n}$$

errechnet.

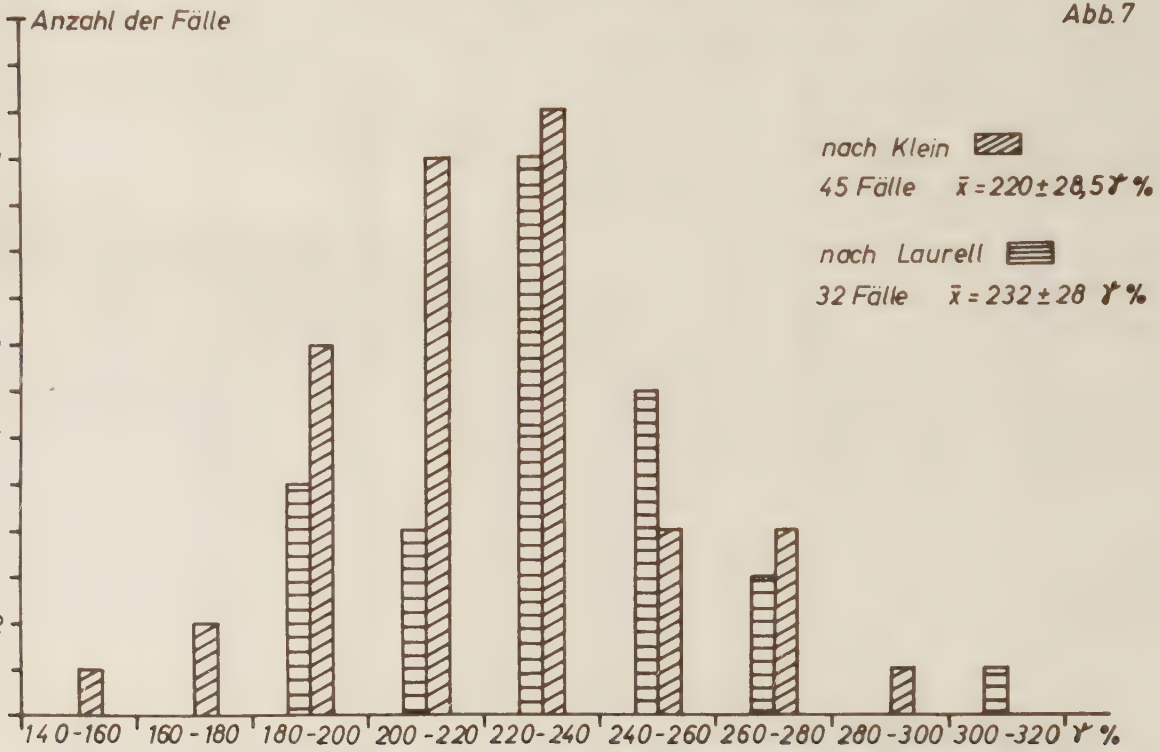
Für den Serumeisenspiegel wurde ein Mittelwert von 127 ± 28 γ% gefunden. Der mittlere Fehler des Mittelwertes betrug ± 3 γ%. Die Schwankungsbreite lag zwischen 74 und 204 γ%. 66 % aller gefundenen Werte lagen zwischen $\bar{x} \pm S_x$ und 96 % zwischen $\bar{x} \pm 2\ S_x$. Die Verteilung der Serumeisenwerte zeigt Abb. 6.

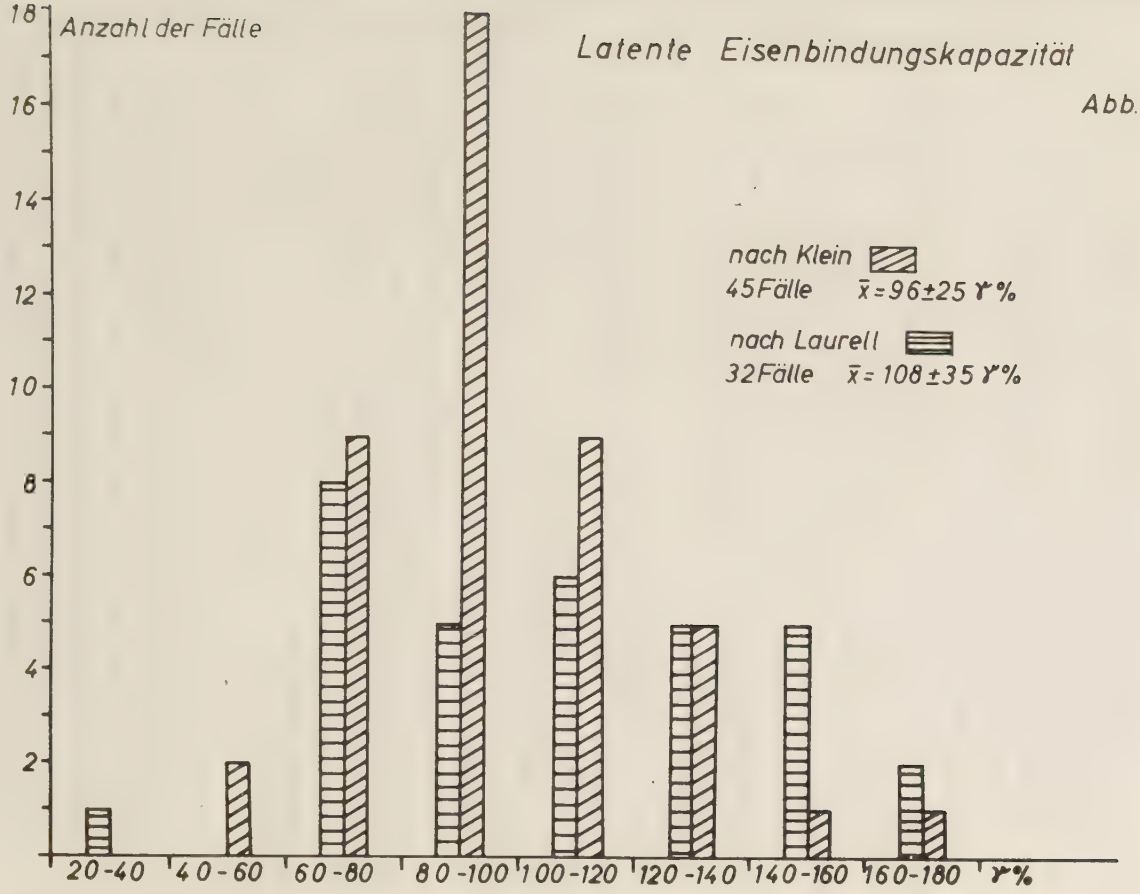
Für die totale Eisenbindungskapazität (Klein) wurde ein Mittelwert von 220 ± 28,5 γ% errechnet. Der mittlere Fehler des Mittelwertes wurde mit ± 4,24 γ% ermittelt. Die Minimal- und Maximalwerte betrugen 153 bzw. 292 γ%. 73 % aller gefundenen Werte lagen zwischen $\bar{x} \pm S_x$ und 95,5 % zwischen $\bar{x} \pm 2\ S_x$.

Der für die totale Eisenbindungskapazität (Laurell) gefundene Mittelwert betrug 232 ± 28 γ% und der mittlere Fehler des Mittelwertes ± 4,9 γ%. Die Schwankungsbreite reichte von 188 bis 314 γ%. Zwischen $\bar{x} \pm S_x$ lagen 72 % und zwischen $\bar{x} \pm 2\ S_x$ 97 % aller gefundenen Werte. Die Verteilung der nach beiden Methoden ermittelten Werte zeigt Abb. 7.

Totale Eisenbindungskapazität

Abb. 7




Anzahl der Fälle
Latente Eisenbindungskapazität
Abb. 8
nach Klein
45 Fälle $\bar{x} = 96 \pm 25$ γ%
nach Laurell
32 Fälle $\bar{x} = 108 \pm 35$ γ%
18
16
14
12
10
8
6
4
2
20-40
40-60
60-80
80-100
100-120
120-140
140-160
160-180
γ%

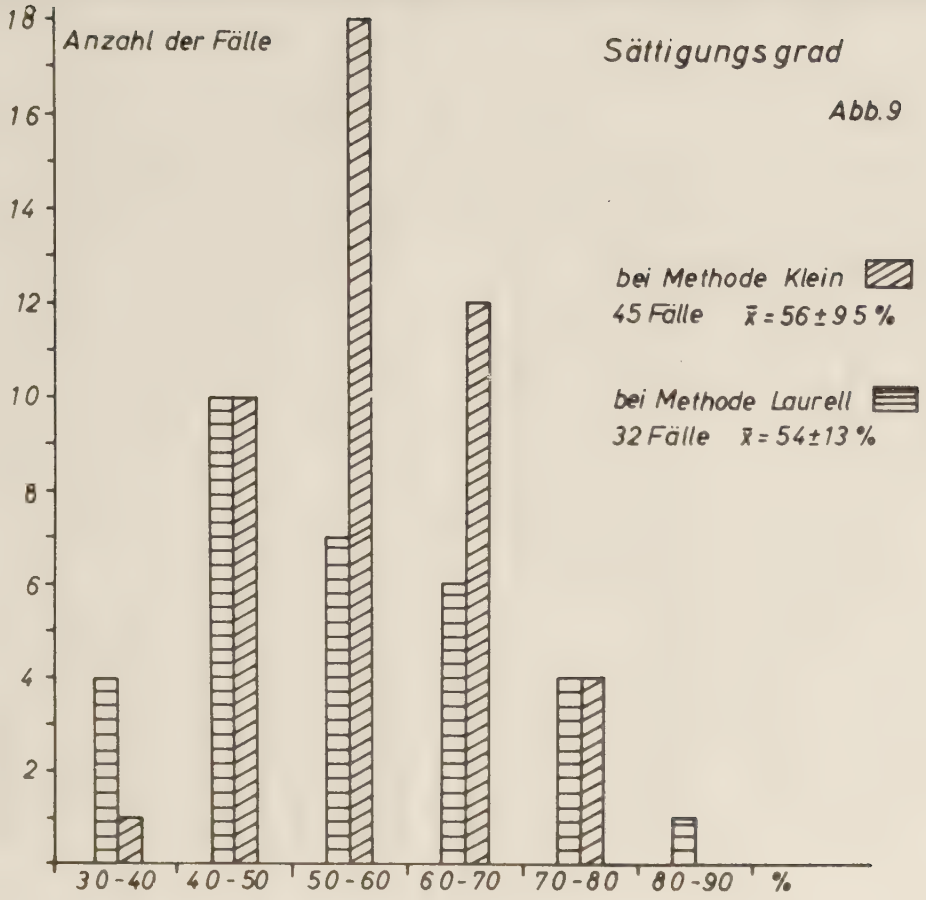
Für die latente Eisenbindungskapazität (Klein) ergab sich bei einer Streuung von 53 bis 165 γ% ein Mittelwert von 96 ± 25 γ% und ein mittlerer Fehler des Mittelwertes von ± 3,7 γ%. Zwischen $\bar{x} \pm S_x$ lagen 73 % und zwischen $\bar{x} \pm 2\ S_x$ 95,5 % aller gefundenen Werte.

Der Mittelwert für die latente Eisenbindungskapazität (Laurell) betrug 108 ± 35 γ% und der mittlere Fehler des Mittelwertes ± 6,4 γ%. Die Werte lagen in einem biologischen Streubereich von 36 bis 174 γ%. 66 % aller gefundenen Werte lagen zwischen $\bar{x} \pm S_x$ und 97 % zwischen $\bar{x} \pm 2\ S_x$. Einen Überblick über die Verteilung der nach beiden Methoden gefundenen Werte gibt Abb. 8.

Für den Sättigungsgrad wurde bei der Methode Klein ein Mittelwert von 56 ± 9,5 %, bei der Methode Laurell von 54 ± 13 % gefunden. Für den mittleren Fehler des Mittelwertes ergaben sich Werte von ± 1,4 bzw. ± 2,3 %. Zwischen $\bar{x} \pm S_x$ lagen 73 % (Klein) bzw. 62,5 % (Laurell) und zwischen $\bar{x} \pm 2\ S_x$ 98 % (Klein) bzw. 97 % (Laurell) aller gefundenen Werte. Die Schwankungsbreite lag bei der Methode Klein zwischen 32 und 75 % und bei der Methode Laurell zwischen 31 und 82 %. Die Verteilung der bei beiden Methoden ermittelten Werte zeigt Abb. 9.

D. BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde bei 85 Pferden der Serumeisenspiegel untersucht. Bei 45 Pferden wurde die Eisenbindungskapazität nach Klein (1956) und gleichzeitig vergleichsweise bei 32 Pferden nach Laurell (1947), modifiziert von Brendstrup (1953), bestimmt.


Anzahl der Fälle
Sättigungsgrad
Abb.9
bei Methode Klein
45 Fälle x̄ = 56 ± 9 5 %
bei Methode Laurell
32 Fälle x̄ = 54 ± 13 %
18
16
14
12
10
8
6
4
2
30-40
40-50
50-60
60-70
70-80
80-90
%

Für den Serumeisenspiegel wurde ein Mittelwert von 127 ± 28 γ% gefunden. Der Mittelwert ist mit einer Fehlerquelle von ± 3 γ% behaftet und liegt somit in den Grenzen von 124 bis 130 γ%. Vergleicht man den ermittelten Durchschnittswert mit den in der Literatur angegebenen, so kann, wie Tabelle V zeigt, im allgemeinen eine gute Übereinstimmung festgestellt werden. Der durchschnittliche Serumeisengehalt liegt etwa auf gleicher Höhe mit den 1941 von Heilmeyer, Keiderling und Stüwe (135 γ%), 1956 von Schützler und Wiedner (148 γ%), 1957 von Nover (149,8 γ%), 1959 und 1962 von Kolb (124 ± 31 γ% bzw. 125 γ%), 1960 von Planas und de Castro (111 ± 11 γ% für männliche und 104 ± 11 γ% für weibliche Tiere), 1961 von Obara und Nakajima (136 γ%) und 1963 von Ullbrich, Gürtler und Kolb (142 ± 44 γ%) für den Serumeisenspiegel genannten Werten.

Etwas niedrigere Durchschnittswerte geben Obara, Yamamoto und Nakajima (1957) an. Sie ermittelten einen Serumeisengehalt von 90 γ% bei einer Schwankungsbreite von 60 bis 130 γ%. Auch die von Planas (1963) beobachteten Werte sind verhältnismäßig niedrig. Sie liegen für kastrierte Tiere bei 94 ± 3 γ% und für nichtkastrierte bei 99 ± 7 γ%.

Fontes und Thivolle (1925) dagegen und Schmidt und Mitarbeiter (1954) geben den Eisengehalt des Pferdeserums mit 200 bzw. 210 γ% an. Einen diese Angaben noch wesentlich überschreitenden Wert nennen Florio und Papelard (1962) mit 303 γ%, der aber sehr unwahrscheinlich ist.

Die Eisenbindungskapazität wurde bei 32 Pferden nach zwei verschiedenen Methoden untersucht. Vergleicht man die Ergebnisse beider Methoden miteinander, so kann man feststellen, daß die erhaltenen Werte im allgemeinen ganz gut übereinstimmen. Bei 26 Tieren,

das sind 81 % der Fälle, ist die Differenz zwischen den entsprechenden Werten nach Klein und nach Laurell geringer als 30 γ% (in 13 Fällen liegt die Differenz zwischen 0 und 10 γ%, in 8 Fällen zwischen 10 und 20 γ% und in 5 Fällen zwischen 20 und 30 γ%). Bei weiteren 3 Tieren beträgt die errechnete Differenz 30 bis 40 γ%, und bei 3 Tieren stimmen die Werte gar nicht überein.

Nach Laurell wurden im allgemeinen (bei 23 Pferden, das sind 72 % der Fälle) etwas höhere Werte gefunden, als nach Klein. Das kommt auch im Mittelwert zum Ausdruck, der bei der Untersuchungsmethode nach Laurell um 12 γ% höher liegt.

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die nach beiden Methoden gefundenen Mittelwerte:

Tabelle IX

	latente EBK in γ %	totale EBK in γ %	Sättigung in %
Methode Klein	96 ± 25	220 ± 28,5	56 ± 9,5
Methode Laurell	108 ± 35	232 ± 28	54 ± 13

Bei einem Vergleich dieser nach beiden Untersuchungsmethoden ermittelten und an sich recht gut übereinstimmenden Durchschnittswerte mit den in der Literatur angegebenen zeigt sich, daß sie, wie aus Tabelle V ersichtlich, niedriger als die meisten in der Literatur genannten Werte liegen. Lediglich mit den von Kolb (1959) aufgeführten Werten ergibt sich eine gewisse Übereinstimmung. Die vorliegenden Mittelwerte für die latente und totale Eisenbindungskapazität liegen um 20 γ% (Klein) bzw. um 32 γ% (Laurell) über den von Kolb (1959) genannten. Für den Sättigungsgrad, den Kolb mit 63 ± 16 % angibt, wurden Werte von 56 ± 9,5 % bzw. 54 ± 13 % gefunden.

Wenn im ersten Teil dieser Arbeit bei der Besprechung des Eisenstoffwechsels im gesunden und kranken Organismus hauptsächlich auf die humanmedizinische Literatur eingegangen wurde, so geschah das, weil bisher in der veterinärmedizinischen Literatur noch verhältnismäßig wenig Angaben über den Eisenstoffwechsel vorliegen. Außerdem sollte auf die Bedeutung der Bestimmung des Serumeisenspiegels und der Eisenbindungskapazität für die klinische Diagnostik verschiedener Erkrankungen hingewiesen werden. Wenn auch nicht alle beim Menschen ermittelten Ergebnisse ohne weiteres auf die Haustiere übertragbar sind, so ist doch anzunehmen, daß bei ähnlichen Erkrankungen gleiche Verhältnisse vorliegen.

Wie Tabelle V zeigt, ist die Serumeisenkonzentration bei Pferden recht gut bekannt. Über die Eisenbindungskapazität dagegen sind die Angaben noch recht spärlich. Auch stimmen die für Pferde genannten Werte bei den einzelnen Autoren nicht ganz überein. Die Untersuchungen wurden zum Teil auch an einem zu geringen Tiermaterial durchgeführt. Die Ergebnisse von Planas und de Castro (1960) stützen sich nur auf je 5 Fälle und Obara, Yamamoto und Nakajima (1957) nennen lediglich 2 Einzelwerte. Die von den übrigen Autoren angegebenen Mittelwerte stammen von durchschnittlich 10 bis 20 Tieren.

Über den Eisenstoffwechsel bei Erkrankungen des Pferdes sind ebenfalls kaum Angaben vorhanden. Schmidt und Mitarbeiter (1954) und Obara und Mitarbeiter (1957, 1961) berichten über das Verhalten des Serumeisenspiegels bei der infektiösen Anämie der Pferde. Sie beobachteten übereinstimmend einen steilen Abfall der Serumeisenkonzentration schon 1 Tag nach der Infektion und ein Wiederansteigen derselben mit Abklingen des Fiebers. Der Serumeisen-

spiegel verhält sich also, wie weiter oben erwähnt, bei der infektiösen Anämie wie bei Infektionskrankheiten allgemein.

Für das Eisenbindungsvermögen, das normalerweise im Infektionszustand auch vermindert ist, fanden Obara und Nakajima (1961) bei der infektiösen Anämie erhöhte Werte. Ein Grund für dieses Verhalten ist schwer zu erkennen. Eine eventuell mögliche Erklärung wäre, daß die untersuchten Tiere sich im Stadium der Blutregeneration befanden, also ein Eisenmangelzustand vorherrschte, der, wie berichtet, mit einem erhöhten Eisenbindungsvermögen einhergeht.

Ob diese Erwägungen zutreffen, und ob die von Obara und Nakajima gemachten Beobachtungen allgemein gültig sind, kann nur durch weitere Untersuchungen der Eisenbindungskapazität geklärt werden. Dazu werden Untersuchungen in den verschiedenen Stadien der Krankheit nötig sein.

Daß auch bei Infektionskrankheiten der Pferde eine Verminderung des Eisenbindungsvermögens auftritt, konnte, wie schon erwähnt, in der Klinik für Pferdekrankheiten bei an Druse erkrankten Tieren nachgewiesen werden.

E. ZUSAMMENFASSUNG

Bei insgesamt 85 Pferden wurde die Serumeisenkonzentration nach der Methode Heilmyer und Plötner (1937), modifiziert von Hinsberg und Merten (1952), bestimmt.

Bei einer Schwankungsbreite von 74 bis 204 γ% ergab sich für den Serumeisenspiegel ein Mittelwert von 127 ± 28 γ%.

Für die Bestimmung des Eisenbindungsvermögens standen 45 Pferde zur Verfügung. Die Untersuchung wurde zunächst nach der Methode Klein (1956) durchgeführt; nach 13 Fällen wurde dann zum Vergleich die Methode Laurell (1947), modifiziert von Brendstrup (1953), hinzugezogen, und somit bei 32 Pferden die Eisenbindungskapazität nach 2 Methoden bestimmt. Nachstehende Werte wurden gefunden:

Untersuchung nach Klein

Die latente Eisenbindungskapazität zeigte eine Schwankungsbreite von 53 bis 165 γ% und einen Mittelwert von 96 ± 25 γ%.

Die für die totale Eisenbindungskapazität beobachtete Schwankungsbreite lag in einem Bereich von 153 bis 292 γ% und der Mittelwert bei 220 ± 28,5 γ%.

Für den Sättigungsgrad wurde ein Wert von 56 ± 9,5 % errechnet. Die Grenzwerte lagen bei 32 und 75 %.

Bestimmung nach Laurell

Die für die latente Eisenbindungskapazität gefundenen Werte lagen in einem biologischen Streubereich von 36 bis 174 γ%. Der Mittelwert wurde mit 108 ± 35 γ% errechnet.

Für die totale Eisenbindungskapazität wurde ein Mittelwert von 232 ± 28 γ% gefunden. Die Minimal- und Maximalwerte betrugen 188 bzw. 314 γ%.

Die für den Sättigungsgrad ermittelten Werte fielen in einen Streubereich von 31 bis 82 %, der Durchschnittswert wurde mit 54 $\pm$ 13 % errechnet.

Bei einem Vergleich der nach beiden - im Prinzip entgegengesetzt arbeitenden - Methoden erhaltenen Ergebnisse wurde festgestellt, daß diese bis auf wenige Ausnahmen recht gut übereinstimmen.

F. LITERATURVERZEICHNIS

1. Abderhalden, E. (1898) — Zur quantitativen vergleichenden Analyse des Blutes. Hoppe-Seylers Zschr. physiol. Chem. 25, 65

2. Abderhalden, E. (1923) — Lehrbuch der physiologischen Chemie. 5. Aufl. Urban u. Schwarzenberg, Berlin u. Wien

3. Allison, A.C. (1958) — Menschliche Hämoglobin-Typen, ihre physiologische und pathologische Bedeutung. Klin. Wschr. 36, 397

4. Asher, Th. (1933) — Untersuchungen an isolierten Zell- und Gewebsbestandteilen. Von M. Behrens, II. Mitt. Isolierung und chemische Untersuchung des Hämosiderins in der Pferdemilz. Hoppe-Seylers Zschr. physiol. Chem. 220, 97

5. Barkan, G. (1927) — Eisenstudien, 3. Mitt. Die Verteilung des leicht abspaltbaren Eisens zwischen Blutkörperchen und Plasma und sein Verhalten unter experimentellen Bedingungen. Hoppe-Seylers Zschr. physiol. Chem. 171, 194

6. Behrens, H. (1963) — Erfahrungen mit Eisendextrin-Cyanamid beim Eisenmangel der Saugferkel. Tierärztl. Umschau 18, 91

7. Bennold, H. (1963) — Blutkreislauf und Transportvorgänge im menschlichen Körper. Klin. Wschr. 41, 109

8. Braunsteiner, H., Gisinger, E. u. F. Pakesch (1952) Ferritin, Transferrin und Serumeisen. Klin. Wschr. 30, 394

9. Brendstrup, P (1953) Serum copper, serum iron and total iron-binding capacity of serum in acute and chronic infections. Acta med. Scand. 145, 315

10. Brendstrup, P. (1953) Serum iron, total iron-binding capacity of serum and serum copper in normals. Scand. J. Clin. Labor. Invest. 5, 312

11. Büchmann, P. (1959) Eisenstoffwechsel bei hämolytischer Anämie. In: Eisenstoffwechsel Thieme, Stuttgart

12. Davies, G., Levin, B. u. V.G. Oberholzer (1952) The microestimation of serum iron and iron-binding capacity in normals and in disease. J. Clin. Path. 5, 312

13. Duesberg, R. u. D. Mohring (1959) Hämoglobinstoffwechsel. In: Handbuch der gesamten Hämatologie, Bd. 2, Urban u. Schwarzenberg, München, Berlin

14. Fallot, P. (1957) Stoffwechsel der Blut- und Gallenfarbstoffe. In: Thannhausers Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten Thieme, Stuttgart

15. Florio, R. u. B. Papelard (1962) — Sur le fer plasmatique l'hémoglobinémie et l'hematocritie du cheval normal et du cheval donneur de sérum. Bull. Soc. vét.Lyon 64, 127

16. Fontes, G. u. L. Thivolle (1925) — Sur la teneur du sérum en fer non hémoglobinique et sur sa diminution au cours de l'anémie expérimentale. Compt. rend. Soc. biol. 93, 687

17. Fuhrmann, G. u. H. Knüttgen (1950) — Serumeisenbefunde bei Malaria tertiana. Zschr. Tropenmed. 1, 515

18. Granick, S. (1946) — Ferritin, its properties and significance for iron metabolism. Chem. Rev. 38, 379

19. Granick, S. (1946) — Ferritin IX. Increase of the protein apoferritin in the gastrointestinal mucosa as a direct response to iron feeding. The function of ferritin in the regulation of iron absorption. J. Biol. Chem. 164, 737

20. Granick, S. u. L. Michaelis — zit. nach Wöhler (82)

21. Gürtler, H. (1962) — Physiologie der Verdauung und Resorption. In: Kolb, E.: Lehrbuch der Physiologie der Haustiere. G. Fischer, Jena

22. Habersang, M. (1952) — Der Eisen- und Kupfergehalt der Schweinemilch. Vet.-med. Diss. Berlin F. U.

23. Hahn, P.F. u. Mitarbeiter (1943) — Radioactive iron absorption by gastro-intestinaltract. Influence of anemia, anoxia and antecendent feeding distribution in growing dogs. J. Exper. Med. 78, 169

24. Hallgren, B. (1954) — Haemoglobin formation and storage iron in protein deficiency. Acta Soc. med. Upsal. 59, 81

25. Heilmeyer, L. (1951) — Der Hämoglobinstoffwechsel und seine Beziehungen zur Blutbildung und Blutzerstörung. In: Handbuch der Inneren Medizin. Blut und Blutkrankheiten, Bd. 2. Springer, Berlin, Göttingen, Heidelberg

26. Heilmeyer, L. u. I. Heilmeyer (1959) — Eisenstoffwechsel. In: Handbuch der gesamten Hämatologie, Bd. 2. Urban u. Schwarzenberg, München, Berlin

27. Heilmeyer, L., Keiderling, W. u. G. Stüwe (1941) — Kupfer und Eisen als körpereigene Wirkstoffe und ihre Bedeutung beim Krankheitsgeschehen. G. Fischer, Jena

28. Heilmeyer, L., Keiderling, W. u. F. Wönler (1958) — Der Eisenstoffwechsel beim Infekt und die Entgiftungsfunktion des Speichereisens. Dtsch. med. Wschr. 83, 1965

29. Heilmeyer, L., Keiderling, W. u. F. Wönler (1957) — Existiert bei der Eisenresorption im Dünndarm ein Mukosablock? Klin. Wschr. 35, 690

30. Heilmeyer, L. u. I. v. Mutius (1943) — Untersuchungen über die Herauslösung von Eisen aus Nahrungsmitteln durch Magensaft und Galle. Z. exper. Med. 112, 192

31. Heilmeyer, L. u. K. Plötner (1937) — Das Serumeisen und die Eisenmangelkrankheit. G. Fischer, Jena

32. Heilmeyer, L., Wöhler, F. u. W. Keiderling (1954) — Eine neue Methode zur quantitativen Bestimmung von Ferritin in den Organen und ihre vorläufigen Ergebnisse. Acta haemat. 12, 154

33. Hemmeler, G. (1950) — Mecanisme et regulation de la resorption du fer. Schweiz. med. Wschr. 80, 599

34. Hess, B. (1957) — Zwischenstoffwechsel. In: Thannhausers Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten Thieme, Stuttgart

35. Hinsberg, K. u. R. Merten (1952) — Chemische Bestimmungsmethoden im klinischen Labor. Urban u. Schwarzenberg, München, Berlin

36. Horst, W. u. K.H. Schärer (1953) — Die Eisenbindung im Serum und in weiteren physiologischen Flüssigkeiten, untersucht mit Papierelektrophorese und Radioeisen (Fe^{59} und Fe^{55}). Zugleich eine neue Methode zur Beurteilung der Eisenbindungskapazität biologischer Flüssigkeiten. Klin. Wschr. 31, 791

37. Jasinski, B. u. O. Roth (1954) — Larvierte Eisenmangelkrankheit. Schwabe, Basel

38. Josephs, H.W. (1953) — Iron metabolism and the hypochromic anemia of infancy. Medicine 32, 125

39. Keiderling, W. u. H.A.E. Schmidt (1959) — Die infektiöse und neoplastische Eisenstoffwechselstörung. In: Eisenstoffwechsel Thieme, Stuttgart

40. Ketz, H.A. (1962) — Wasser und Mineralstoffhaushalt. In: Kolb, E: Lehrbuch der Physiologie der Haustiere G. Fischer, Jena

41. Klein, E. (1956) — Die Bestimmung und klinische Bedeutung der Eisenbindungskapazität des Blutes. Ärztl. Labor. 2, 379

42. Klein, E. (1957) — Der Eisentransport im Blutserum. Dtsch. med. Wschr. 82, 419

43. Kolb, E. (1959) — Die Eisenbindungskapazität im Serum von Haustieren. XVI. Internat. Tierärztekongreß, Madrid. 2, 31

44. Kolb, E. (1962) — Physiologie der Körperflüssigkeiten. In: Lehrbuch der Physiologie der Haustiere. G. Fischer, Jena

45. Kolb, E. (1963) — The metabolism of iron in farm animals under normal and pathologic conditions. Advances Vet. Sci. 8, 49

46. Kolb, E., Gürtler, H. u. D. Schimmel (1961)
Untersuchungen über den Eisengehalt von Organen des Rindes, des Kalbes und des Schweines, unter besonderer Berücksichtigung der Eisenverteilung in der Tunica mucosa und der Tunica muscularis verschiedener Abschnitte des Magen-Darm-Kanals.
Arch. exper. Vet. med. 15, 523

47. Konitzer, K. (1955)
Die Bedeutung der Bestimmung der Eisenbindungsfähigkeit des Serums für die differentialdiagnostische Unterscheidung der einzelnen Hyposiderämieformen und für die Kontrolle der Aufladung der Eisenspeicher unter therapeutischer Eisenzufuhr.
Zschr. inn. Med. 10, 801

48. Lange, J. (1958)
Eisen, Kupfer und Eiweiß am Beispiel der Leberkrankheiten.
Thieme, Stuttgart

49. Laufberger, V. (1937)
Sur la cristallisation de la ferritine.
Bull. Soc. chim. biol. 19, 1576

50. Laurell, C.B. (1947)
Studies on the transportation and metabolism of iron in the body.
Acta physiol. Scand. Suppl. 46, 1

51. Laurell, C.B. (1952)
Plasma iron and the transport of iron in the organism.
Pharmacol. Rev. 4, 571

52. Laurell, C.B. (1959)
Serumproteine und Eisentransport.
In: Eisenstoffwechsel
Thieme, Stuttgart

53. Maier, C. (1950) Hämolyse und hämolytische Krankheiten. Huber, Bern

54. Mangold, E. (1931) Handbuch der Ernährung und des Stoffwechsels der landwirtschaftlichen Nutztiere. Springer, Berlin

55. Mengheni zit. nach Heilmeyer, Keiderling und Stüwe (27)

56. Michaelis, L., Coryell, C.D. u.S. Granick (1943) Ferritin III. The magnetic properties of ferritin and some other colloidal ferric compounds. J. Biol. Chem. 148, 463

57. Nieberle K. u. P. Cohrs (1962) Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie der Haustiere. 4.Aufl. G. Fischer, Stuttgart

58. Nover, J. (1957) Der Serumeisenspiegel gesunder Hengste. Vet.-med. Diss. Gießen

59. Obara, J. u. H. Nakajima (1960) Determination of storage iron in horse, cattle, pig and goat. Bull. Nat. Inst. Animal Health Tokyo 39, 23

60. Obara, J. u. H. Nakajima (1961) Iron metabolism in equine infectious anemia IV. Measurements of plasma iron-binding capacity and changes of plasma iron and iron-binding capacity after intravenous injection of iron solution. Bull. Nat. Inst. Animal Health Tokyo 42, 57

61. Obara, J., Yamamoto, H. u.H.Nakajima (1957) Iron metabolism in equine infectious anemia I. Studies on serum iron. Bull. Nat. Inst. Animal Health Tokyo 33, 103

62. Pallaske, G. (1960) Pathologische Histologie. G. Fischer, Jena

63. Piprek, G. (1956) Der Serumeisenspiegel des Pferdes nach Aderlaß und Eisenbelastung mit einem Beitrag zum Serumeisenspiegel kranker Pferde. Vet.-med. Diss. Berlin Humboldt-Univ.

64. Planas, J. (1963) Serum iron in normal and castrated mammals. Nature 197, 186

65. Planas, J. u. S. de Castro (1960) Serum iron and total iron-binding capacity in certain mammals. Nature 187, 1126

66. Pollycove, M. (1957) Eisenstoffwechsel. In: Thannhausers Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten. Thieme, Stuttgart

67. Schäfer, K.H. (1940) Untersuchungen über den exogenen Eisenstoffwechsel bei fieberhaften Infekten im Kindesalter. Klin. Wschr. 19, 979

68. Schäfer, K.H. (1959) Regulation des Eisenstoffwechsels In: Eisenstoffwechsel Thieme, Stuttgart

69. Schäfer, K.H. u.I. Boenecke (1949) Die neurovegetative Lenkung des Eisenstoffwechsels. Klin. Wschr. 27, 177

70. Schimmel, D. u. E. Kolb (1962) Untersuchungen über den Eisen- und Kupfergehalt von Organen des Schafes, unter besonderer Berücksichtigung der Verteilung in der Wandung verschiedener Abschnitte des Magen-Darm-Kanals. Arch. exper. Vet. med. 16, 463

71. Schmidt,H.A.E. (1959) Myoglobin und Myoglobineisen In: Eisenstoffwechsel Thieme, Stuttgart

72. Schmidt, M.B. (1928) Einfluß eisenarmer und eisenreicher Nahrung auf Blut und Körper. G. Fischer, Jena

73. Schmidt, D. u. Mitarbeiter (1954) Untersuchungen zur Pathogenese der infektiösen Anämie der Pferde. Arch. exper. Vet. med. 8, 83

74. Schützler, G. u.W. Wiedner (1956) Der Serumeisenspiegel gesunder Pferde. Mhefte Vet. med. 11, 265

75. Schulten, H. u.W.Pribilla (1959) Eisentherapie In: Eisenstoffwechsel Thieme, Stuttgart

76. Thedering,F.jr. (1949) Zur vegetativen Steuerung des Serumeisens. Klin. Wschr. 27, 496

77. Thedering,F.jr. (1949) Bindung des Transporteisens an die Plasmaproteine. Klin. Wschr. 27, 715

78. Thoenes, F. u. R.Aschaffenburg (1934) Der Eisenstoffwechsel des wachsenden Organismus. Eine literarische, klinische und experimentelle Studie. Abh. Kinderhk. 35, 1

79. Ullbrich, I., Gürtler, H. u. E. Kolb (1963) Beitrag zur Kenntnis des Serumeisenspiegels beim Pferd und Rind, unter besonderer Berücksichtigung der Tagesschwankungen und der Beeinflussung durch intravenöse Belastung mit Eisenverbindungen. Mhfte. Vet. med. 18, 683

80. Vahlquist, E. (1959) Plasma-iron, transport-iron, circulating or serum-iron. In: Eisenstoffwechsel Thieme, Stuttgart

81. Vanotti, A. (1959) Die Eisenfunktion der Zellhämine. In: Eisenstoffwechsel Thieme, Stuttgart

82. Venn, J.A.J., McCance, R.A. u. E.M.Widdowson (1947) Iron metabolism in piglet anemia. J. Comp. Path. 57, 314

83. Virchow, R. (1847) Die pathologischen Pigmente. Virchows Arch. path. Anat. 1, 379

84. Wöhler, F. (1959) Über das Depoteisen Ferritin. In: Eisenstoffwechsel Thieme, Stuttgart

85. Wöhler, F. u. H.J. Bielig (1959) Über die Natur des Hämosiderins. In: Eisenstoffwechsel Thieme, Stuttgart

86. Wöhler, F. u. Mitarbeiter (1957) Zur Funktion des Ferritins bei der Eisenresorption. Naunyn-Schmiedebergs Arch. exper. Path. 230, 107

87. Wolff, H.P., Lang, N. u. M. Knedel (1955)
Hemopoetic active metals as bound by different serum protein fractions. Electrophoretic studies with Fe^{59}, Cu^{64}, Zn^{65} and cobalt in animals, normal and anemic subjects.
Rev. belge path. 24, 98

88. Wuhrmann, F. u.B.Jasinski (1953)
Untersuchungen über die Bindung des Eisens an das Serumglobulin mit Hilfe des Radioeisens Fe^{59} und dessen klinische Bedeutung.
Schweiz, med. Wschr. 83, 661

89. Wuhrmann, F. u.B.Jasinski
Zur klinischen Bedeutung der Eiweiß-Eisen-Stoffwechselbeziehungen.
Klin. Wschr. 33, 97

Am Schluß meiner Arbeit möchte ich Herrn Professor Dr. Erwin B e c k e r für die Überlassung des Themas herzlichen Dank sagen.

Herrn Dr. Rudolf Z e l l e r, Oberassistent an der Klinik für Pferdekrankheiten, möchte ich für die Anregung zu dieser Arbeit und seine allzeit gewährte freundliche Unterstützung danken.

Lebenslauf

Am 27. März 1934 wurde ich, Ruth Neuschulz geb. Pleiß, als Tochter des Kaufmanns August Pleiß und seiner Ehefrau Marie geb. Meyer in Tribsees Kreis Stralsund geboren.

Ich besitze die deutsche Staatsangehörigkeit.

Von Ostern 1940 bis 1944 besuchte ich die Volksschule, danach ein Jahr die Hauptschule und von 1945 bis 1948 wieder die Grundschule in Tribsees. Von 1948 bis 1951 war ich Schülerin der Oberschule In Franzburg Kreis Stralsund. Von 1951 bis zur im Juni 1952 bestandenen Reifeprüfung besuchte ich die Otto-Ludwig-Oberschule in Saalfeld/Saale.

Von September 1952 bis Juni 1953 war ich Schülerin der Robert-Blum-Schule in Berlin-Schöneberg. Am 18. Juni 1953 bestand ich die Ergänzungsprüfung zur Ost-Reifeprüfung.

Zum Wintersemester 1953/54 begann ich mit dem Studium der Veterinärmedizin an der Freien Universität Berlin, das ich am 15. Juli 1959 mit dem Staatsexamen beendete. Mit Wirkung vom 13. April 1960 erhielt ich meine Bestallung als Tierärztin. Vom 12. Oktober 1959 bis zum 12. April 1960 war ich in der Klinik für Pferdekrankheiten der Veterinärmedizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin als Praktikantin und von Oktober 1960 bis Dezember 1962 als wissenschaftliche Hilfsassistentin tätig. Während dieser Zeit wurden die Untersuchungen zu der vorliegenden Arbeit durchgeführt und im Dezember 1961 beendet.